

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
Please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

573

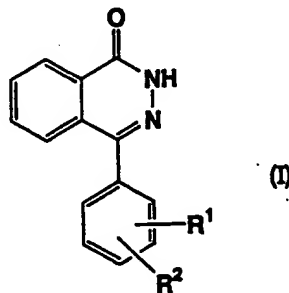


(51) 国際特許分類7 C07D 237/32, 401/12, 403/12, 405/12 // A61K 31/502	A1	(11) 国際公開番号 WO00/44726 (43) 国際公開日 2000年8月3日(03.08.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00319 (22) 国際出願日 2000年1月24日(24.01.00) (30) 優先権データ 特願平11/16788 1999年1月26日(26.01.99) JP 特願平11/233099 1999年8月19日(19.08.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 世古卓哉(SEKO, Takuya)(JP/JP) 竹内 淳(TAKEUCHI, Jun)(JP/JP) 高橋真也(TAKAHASHI, Shinya)(JP/JP) 仲 正夫(NAKA, Masao)(JP/JP) 〒618-8585 大阪府三島郡島本町板井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)	(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihiisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ニューラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: 2H-PHTHALAZIN-1-ONE DERIVATIVES AND DRUGS COMPRISING THESE DERIVATIVES AS THE ACTIVE INGREDIENT (54) 発明の名称 2H-フタラジン-1-オン誘導体およびその誘導体を有効成分とする薬剤 <div data-bbox="844 1218 1169 1533"><p style="text-align: right;">(I)</p></div> (57) Abstract Poly(ADP-ribose)polymerase inhibitors containing as the active ingredient 2H-phthalazin-1-one derivatives represented by general formula (I) (wherein each symbol is as defined in the description) or salts thereof. The compounds of the general formula (I) inhibit poly(ADP-ribose)polymerase and are useful as preventives and/or remedies for various ischemic diseases (brain, heart, digestive tract, skeletal muscle, retina, etc.), inflammatory diseases (inflammatory intestinal diseases, multiple encephaloscclerosis, arthritis, etc.), nerve degeneration diseases (extrapyramidal disorder, Alzheimer's disease, muscular dystrophy, etc.), diabetes, shock, head trauma, renal insufficiency, hyperalgesia, etc. These compounds are also useful as sensitizers for agents against retroviruses (HIV, etc.) and chemotherapy for cancer.		

(57)要約

式(I)で示される2H-フタラジン-1-オン誘導体及びその塩を有効成分として含有するポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤(式中の記号は明細書に記載の通り)。

式(I)の化合物は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼを阻害し、種々の虚血性疾患(脳、心臓、消化管、骨格筋、網膜等)、炎症性疾患(炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎等)、神経変性疾患(錐体外路系障害、アルツハイマー病、筋ジストロフィー等)、糖尿病、ショック、頭部外傷、腎不全、痛覚過敏等の予防および/または治療剤として有用であり、また、抗レトロウイルス剤(HIV等)や抗癌療法の増感剤としても有用である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB ベルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE ジョージア	MA モロッコ	TD チャード
BF ボルニ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	CM カメルーン	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	MN モンゴル	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MR モリタニア	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MW マラウイ	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MX メキシコ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MZ モザンビーク	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	NE ニジェール	VN ベトナム
CN 中国	IS アイスランド	NZ ニュージーランド	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	PL ポーランド	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	PT ポルトガル	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	RO ルーマニア	
CZ チェコ	KG キルギスタン		
DE ドイツ	KP 北朝鮮		
DK デンマーク	KR 韓国		

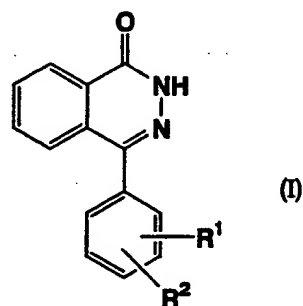
明 細 書

2H-フタラジン-1-オン誘導体およびその誘導体を有効成分とする薬剤

5 技術分野

本発明は2H-フタラジン-1-オン誘導体および2H-フタラジン-1-オン誘導体を有効成分として含有するポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤に関する。

さらに詳しくは、一般式(I)



10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される2H-フタラジン-1-オン誘導体、およびそれらの非毒性塩を有効成分として含有するポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤、および後記一般式(Ia)で示される新規2H-フタラジン-1-オン誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの製造方法に関する。

15

背景技術

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(以下、PARPと略す。)はDNA損傷に依存して活性化される特異的な核内酵素であり、ニコチンアミド

20

アデニンジヌクレオチド(以下、NAD⁺と略す。)のADP-リボースをヒ

ストン、DNA-ポリメラーゼ、DNA-トポイソメラーゼ等のタンパク質に転移する反応を司っている。

ところで、DNAがペルオキシナイトライト (ONOO-) や活性酸素等により損傷を受けると、PARPの異常活性化 (ニックの入ったDNAがPARPのZnフィンガードメインに結合すると100倍にも活性化される。) が起こり、電子伝達系に必須のNAD⁺の枯渇が生じ、ATPが減少してエネルギー産生系の破綻が起こることにより、細胞死が起こると考えられている (PARP自殺仮説: Free Radic. Biol. Med., 21, 855 (1996); TIPS., 19, 287 (1998) 参照)。よって、PARP阻害剤は細胞死抑制剤として有用であると
10 考えられる。

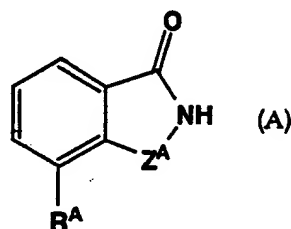
また、PARPがインターロイキン-1 β 変換酵素様プロテアーゼファミリーの一つであるカスパーゼ-3の基質となって限定分解される (Cell., 81, 801 (1995) 参照) ことからアポトーシスに関連しているとも言われている。

さらにPARP阻害剤として一般的に知られている3-アミノベンズアミドやニコチンアミド等は、イン・ビトロ (in vitro) およびイン・ビボ (in vivo) での検討やPARPノックアウトマウスを用いた実験より、脳、心臓、消化管、骨格筋および網膜等の虚血性疾患、関節炎、炎症性腸疾患および多発性脳硬化症等の炎症性疾患、糖尿病、ショック、錐体外路系障害 (TIPS., 19, 287 (1998); Eur. J. Pharmacol., 350, 1 (1998) 参照)、痛覚過敏 (Pain., 72, 355 (1997) 参照) といった種々の病態モデルにおいて、細胞死抑制作用ならびに病態の改善作用を有することが報告されている。また、PARP阻害剤はHIVを含む抗レトロウイルス剤 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 180, 504 (1991) 参照) や抗癌療法の増感剤 (Radiat. Res., 126, 367 (1991); Br. J. Cancer., 72, 849 (1995) 参照) としても有用であることが報告されている。

25 以上のことから、PARP阻害活性を有する化合物は、種々の虚血性疾患 (脳、心臓、消化管、骨格筋、網膜等)、炎症性疾患 (炎症性腸疾患、多発

性脳硬化症、関節炎等)、神経変性疾患(錐体外路系障害、アルツハイマー病、筋ジストロフィー等)、糖尿病、ショック、頭部外傷、腎不全、痛覚過敏等の予防および/または治療剤として有用であることが期待され、また、抗レトロウイルス剤(HIV等)や抗癌療法の増感剤としても有用であることが期待される。

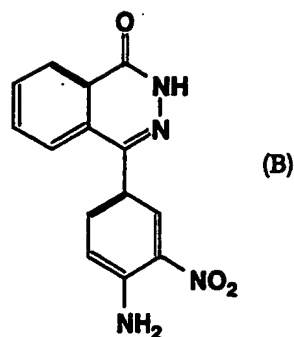
PARP阻害剤としては、例えば、特開平2-124874号明細書には、一般式(A)



(式中、 R^A は OR^{1A} 、低級アルキル、 $NR^{1A}R^{2A}$ 、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $C(O)X^{2A}$ 、 CN 、 COX^{2A} (式中、 X^{2A} は低級アルキル、アリールまたはアルアルキル)であり、 R^{1A} は水素、低級アルキル、ベンジル等であり、 R^{2A} は水素、低級アルキル、フェニルまたはベンジルであり、 Z^A は(i) $-CHR^{2A}CHR^{3A}-$ (式中、 R^{3A} は水素、アルキル、フェニルまたはベンジルである)、(ii) $-CR^{5A}=CR^{3A}-$ または(iii) $-CR^{3A}=N-$ であり(Z^A が(iii)である場合には Z^A のNは環Nに結合している)、 R^{3A} は水素、低級アルキル、フェニルまたはベンジルであり、 R^{5A} は水素、低級アルキル、フェニル、ベンジル、塩素、臭素または $NR^{7A}R^{8A}$ (式中、 R^{7A} および R^{8A} は独立して水素または低級アルキルである。)である。)で示される化合物がPARP阻害活性を有していることが記載されている(基

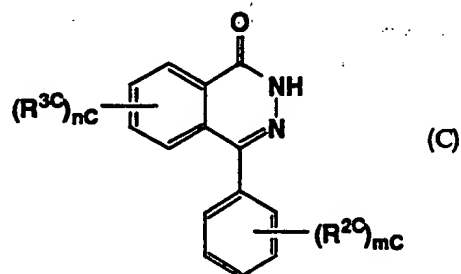
の説明は必要な部分を抜粋した。)

また、SU1378303号明細書には、式(B)



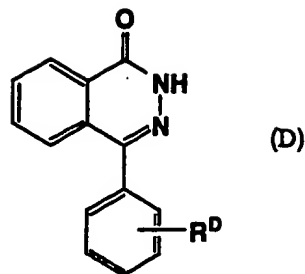
で示される化合物が記載されているが、生物活性の記載はない。

特開昭54-167974号明細書には、一般式 (C)



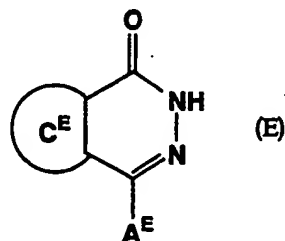
- 5 (式中、 $\text{R}^{2\text{C}}$ および $\text{R}^{3\text{C}}$ はそれぞれ独立して、 $\text{C}1\sim5$ アルキル、 $\text{C}1\sim5$ アルコキシ、ハロゲン、 $\text{C}2\sim6$ アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、 $\text{C}2\sim4$ アルキルカルボニル、水酸基またはトリフルオロメチルを表わし、 mC および nC は $0\sim3$ を表わす。)で示される化合物が、血小板凝集阻害剤の中間体として記載されている。

- 10 特開昭54-032489号明細書には、一般式 (D)



(式中、 R^D は水酸基、メトキシ基、または保護された水酸基を表わす。)で示される化合物が降圧剤の中間体として記載されている。

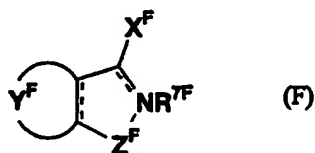
EP 534 443号明細書には、一般式 (E)



5

(式中、 A^E はC 3～6アルキル、C 5～7シクロアルキル、フェニル、チエニル、フリル、チアゾリル、フェノキシ、C 7～9フェニルアルキル、フェニルチオ、アザシクロアルキル、ピリジルまたはイミダゾリルを表わし、すべてはC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシおよび/またはハロゲンで置換されていてもよく、環 C^E はベンゼン、フランまたはチオフェンを表わし、すべてはC 1～4アルキルで置換されていてもよい。)で示される化合物が、
10 血小板凝集阻害剤の中間体として記載されている。

WO 99 116 24号明細書には、一般式 (F)



(式中、 X^F は二重結合酸素またはOH； R^{7F} が存在するとき、水素か低級アルキル； Y^F は縮合した1、2または3環の炭素環または複素環で、それぞれの環は5～6員環である； Z^F は(i) $-CHR^{2F}CHR^{3F}-$ (R^{2F} と R^{3F} は独立して水素、アルキル、アリール、アラルキル)；(ii) $-R^{6F}C=CR^{3F}-$ (R^{3F} と R^{6F} は独立して水素、低級アルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ニトロ、 $-COOR^{7F}$ 、 $-NR^{7F}R^{8F}$ (ただし R^{8F} は独立して水素またはC1～9アルキル、または R^{6F} と R^{3F} が一緒になって、縮合した芳香環を形成する。個々の独立した環は5～6員環である。))；(iii) $-R^{2F}C=N-$ ；(iv) $-CR^{2F}(OH)-NR^{7F}-$ 、(v) $-C(O)-NR^{7F}-$ または (vi) $-NR^{9F}-C(O)-CHR^{10F}-$ (R^{9F} と R^{10F} は独立して水素、低級アルキル等)を表わし、先述したアルキル、アリールおよびアラルキルは、1箇所またはそれ以上の箇所で水素、水酸基、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルカリルオキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、シアノ、アミノ、イミノ、スルフヒドリル、チオアルキル、カルボキシ、炭素環、ヘテロ環、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアリール、アミノ、ニトロ、ニトロソ、ジメチルアミノで置換されてもよい。)で示される化合物が、PARP阻害活性を有していることが記載されている。

また、以下の化合物が公知である。

- 20 化合物(1)：4-(2-アセチルオキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オン (CAS Registry No. 71271-37-9)。

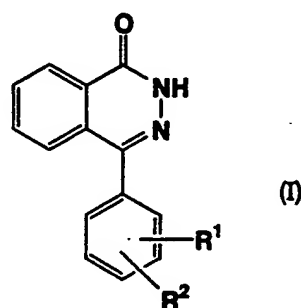
発明の開示

- 本発明者らは、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害活性を有する
25 化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される2H-フタラジン-1-オン誘導体が目的を達成することを見出した。

一般式 (I) で示される 2H-フタラジン-1-オン誘導体が、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害作用を有することは、これまで全く知られていない。また、一般式 (I a) で示される 2H-フタラジン-1-オン誘導体はこれまで知られていない新規な化合物である。

5 本発明は、

(1) 一般式 (I)



[式中、

R^1 は

- 10 (i) 水酸基またはアミノ基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基、または
(ii) 式 $-A^1-A^2-A^3$

で示される基を表わし、

式中、 A^1 は

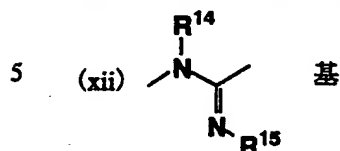
- (i) $-NR^3C(O)-$ 基、
15 (ii) $-NR^4C(S)-$ 基、
(iii) $-NR^5SO_2-$ 基、
(iv) $-CH_2-NR^6-$ 基、
(v) $-CH_2-O-$ 基、
(vi) $-OC(O)-$ 基、
20 (vii) $-CH_2-NR^7C(O)-$ 基、

(viii) $-NR^8C(O)NR^9-$ 基、

(ix) $-NR^{10}C(O)O-$ 基、

(x) $-NR^{11}C(S)NR^{12}-$ 基、

(xi) $-NR^{13}-$ 基、または



を表わす。また、 A^1 によって表わされる各基は、右側の結合手が A^2 に結合するものとする。

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$
および R^{15} はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル基、フェニル

10 基、またはフェニル基で置換されたC1~4アルキル基を表わし、

A^2 は

(i) C1~8アルキレン基、

(ii) C2~8アルケニレン基、

(iii) Cyc¹基、

15 (iv) $-(C1~4アルキレン)-O-(C1~4アルキレン)-$ 基、

(v) $-(C1~4アルキレン)-S-(C1~4アルキレン)-$ 基、

(vi) $-(C1~4アルキレン)-NR^{16}-(C1~4アルキレン)-$ 基、

(vii) $-(Cyc^1)-(C1~8アルキレン)-$ 基、

(viii) $-(C1~8アルキレン)-(Cyc^1)-$ 基、または

20 (ix) $-(C1~4アルキレン)-(Cyc^1)-(C1~4アルキレン)-$
基を表わし、

R^{16} は水素原子、C1~8アルキル基、C1~8アルコキシカルボニル基、
フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1~8アルキル基を表わし、

Cyc¹基は

(i) C 3～10 の単環または二環式炭素環、または

(ii) 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 3～10 員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

A³は

5 (i) 水素原子、

(ii) -NR¹⁷R¹⁸基、

(iii) Cyc²基、

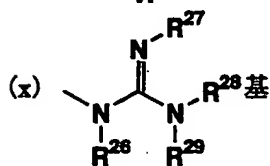
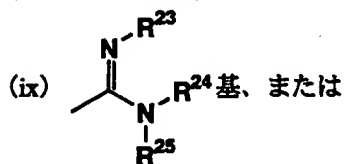
(iv) -OR¹⁹基、

(v) -COOR²⁰基、

10 (vi) -CONR²¹R²²基、

(vii) C≡N基、

(viii) ハロゲン原子、



15 を表わし、

R¹⁷、R²¹およびR²²はそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) C 1～8アルキル基、

(iii) C 2～8アルケニル基、

20 (iv) C 2～8アルキニル基、

(v) Cyc³基、

(vi) C 1～8アルコキシ基、

- (vii) C 2～8 アルケニルオキシ基、
 (viii) C 2～8 アルキニルオキシ基、または
 (ix) Cyc³基、C 1～8 アルコキシ基、C 1～8 アルキルチオ基、C≡N 基、水酸基または 1～3 個のハロゲン原子で置換された C 1～8 アルキル基
- 5 を表わし、
 R¹⁸は
 (i) 水素原子、
 (ii) C 1～8 アルキル基、
 (iii) C 2～8 アルケニル基、
 10 (iv) C 2～8 アルキニル基、
 (v) C 1～8 アルコキシカルボニル基、
 (vi) C 2～8 アシル基、
 (vii) C 3～8 シクロアルキル基、
 (viii) Cyc³基または 1～3 個のハロゲン原子で置換された C 1～8 アル
 15 コキシカルボニル基、または
 (ix) C 1～8 アルコキシ基で置換された C 1～8 アルキル基を表わし、
 R¹⁹および R²⁰はそれぞれ独立して、水素原子または C 1～8 アルキル基
 を表わし、
 R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸および R²⁹はそれぞれ独立して、
 20 水素原子、C 1～4 アルキル基、C 1～8 アルコキシカルボニル基、フェニ
 ル基、またはフェニル基で置換された C 1～4 アルキル基を表わし、
 Cyc²基は、1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1
 個の硫黄原子を含む 3～10 員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、
 Cyc³基は、
 25 (i) C 3～10 の単環または二環式炭素環、または
 (ii) 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原

子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

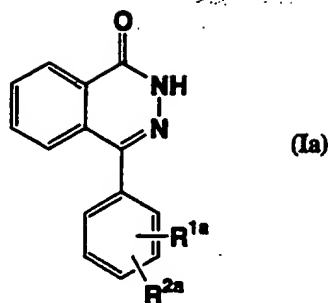
前記Cyc¹基、Cyc²基およびCyc³基はそれぞれ独立して、以下の(i)～(vii)から選ばれる1～3個の基によって置換されていてもよい:

- (i) C1～8アルキル基、
 - 5 (ii) C2～8アルケニル基、
 - (iii) C2～8アルキニル基、
 - (iv) C1～8アルコキシ基、
 - (v) C1～8アルコキシカルボニル基、
 - (vi) オキソ基、または
 - 10 (vii) C1～8アルコキシ基で置換されたC1～8アルキル基;
- R²は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、-NR³⁰R³¹基、C1～8アルキル基またはC1～8アルコキシ基、または1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～8アルキル基またはC1～8アルコキシ基を表わし、
- 15 R³⁰およびR³¹はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1～4アルキル基を表わす。

ただし、R¹はジメチルアミノ基を表わさないものとする。]

で示される2H-フタラジン-1-オン誘導体またはそれらの非毒性塩を有

- 20 効成分として含有するポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤、
- (2) 一般式(Ia)



[式中、

R^{1a} は

(i) 水酸基またはアミノ基によって置換されたC1～4アルキル基、または

5 (ii) 式 $-A^{1a}-A^{2a}-A^{3a}$

で示される基を表わし、

式中、 A^{1a} は

(i) $-NR^{3a}C(O)-$ 基、

(ii) $-NR^{4a}C(S)-$ 基、

10 (iii) $-NR^{5a}SO_2-$ 基、

(iv) $-CH_2-NR^{6a}-$ 基、

(v) $-CH_2-O-$ 基、

(vi) $-OC(O)-$ 基、

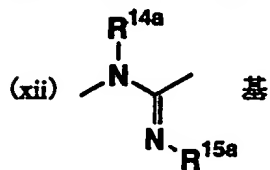
(vii) $-CH_2-NR^{7a}C(O)-$ 基、

15 (viii) $-NR^{8a}C(O)NR^{9a}-$ 基、

(ix) $-NR^{10a}C(O)O-$ 基、

(x) $-NR^{11a}C(S)NR^{12a}-$ 基、

(xi) $-NR^{13a}-$ 基、または



を表わす。また、 A^{1a} によって表わされる各基は、右側の結合手が A^{2a} に結合するものとする。

R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14a} および R^{15a} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1～4アルキル基を表わし、

A^{2a} は

- (i) C1～8アルキレン基、
- (ii) C2～8アルケニレン基、
- 10 (iii) Cyc^{1a}基、
- (iv) -(C1～4アルキレン)-O-(C1～4アルキレン)-基、
- (v) -(C1～4アルキレン)-S-(C1～4アルキレン)-基、
- (vi) -(C1～4アルキレン)-NR^{16a}-(C1～4アルキレン)-基、
- (vii) -(Cyc^{1a})-(C1～8アルキレン)-基、
- 15 (viii) -(C1～8アルキレン)-(Cyc^{1a})-基、または
- (ix) -(C1～4アルキレン)-(Cyc^{1a})-(C1～4アルキレン)-基を表わし、

R^{16a} は水素原子、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1～8アルキル基を表わし、

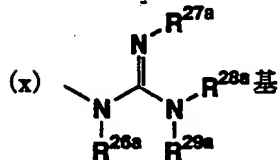
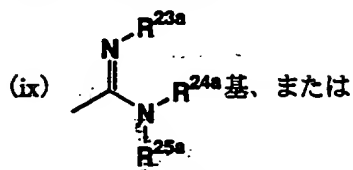
20 Cyc^{1a}基は

- (i) C3～10の単環または二環式炭素環、または
- (ii) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

A^{3a} は

- 25 (i) 水素原子、
- (ii) -NR^{17a}R^{18a}基、

- (iii) Cyc^{2a}基、
- (iv) -OR^{19a}基、
- (v) -COOR^{20a}基、
- (vi) -CONR^{21a}R^{22a}基、
- 5 (vii) C≡N基、
- (viii) ハロゲン原子、



を表わし、

- 10 R^{17a}、R^{21a}およびR^{22a}はそれぞれ独立して、

- (i) 水素原子、
- (ii) C 1～8アルキル基、
- (iii) C 2～8アルケニル基、
- (iv) C 2～8アルキニル基、
- 15 (v) Cyc^{3a}基、
- (vi) C 1～8アルコキシ基、
- (vii) C 2～8アルケニルオキシ基、
- (viii) C 2～8アルキニルオキシ基、または
- (ix) Cyc^{3a}基、C 1～8アルコキシ基、C 1～8アルキルチオ基、-C
- 20 ≡N基、水酸基または1～3個のハロゲン原子により置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R^{18a}は

- (i) 水素原子、
- (ii) C 1～8アルキル基、
- (iii) C 2～8アルケニル基、
- (iv) C 2～8アルキニル基、
- 5 (v) C 1～8アルコキシカルボニル基、
- (vi) C 2～8アシル基、
- (vii) C 3～8シクロアルキル基、
- (viii) Cyc^{3a}基または1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルコキシカルボニル基、または
- 10 (ix) C 1～8アルコキシ基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、
R^{19a}およびR^{20a}はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わし、
R^{23a}、R^{24a}、R^{25a}、R^{26a}、R^{27a}、R^{28a}およびR^{29a}はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、C 1～8アルコキシカルボニル基、
- 15 フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、
Cyc^{2a}基は、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、
Cyc^{3a}基は、
(i) C 3～10の単環または二環式炭素環、または
- 20 (ii) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、
前記Cyc^{1a}基、Cyc^{2a}基およびCyc^{3a}基はそれぞれ独立して、以下の(i)～(vii)から選ばれる1～3個の基によって置換されていてもよい：
(i) C 1～8アルキル基、
- 25 (ii) C 2～8アルケニル基、
- (iii) C 2～8アルキニル基、

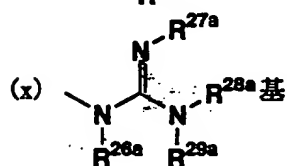
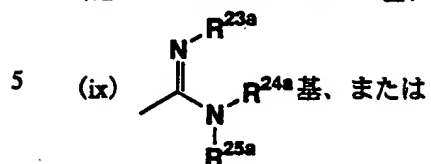
- (iv) C 1～8アルコキシ基、
 - (v) C 1～8アルコキシカルボニル基、
 - (vi) オキソ基、または
 - (vii) C 1～8アルコキシ基で置換されているC 1～8アルキル基；
- 5 R^{2a}は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、-NR^{30a}R^{31a}基、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、または1～3個のハロゲン原子で置換されているC 1～8アルキル基またはC 1～8アルコキシ基を表わし、
- R^{30a}およびR^{31a}はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、
- 10 C 1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わす。
- ただし、R^{1a}はジメチルアミノ基を表わさないものとし、
- 下記の化合物：
- 4-（2-アセチルオキシフェニル）-2H-フタラジン-1-オン、
- 15 を除く。]
- で示される2H-フタラジン-1-オン誘導体、またはそれらの非毒性塩、
- (3) 前記(2)の記載と同じ意味を表わすR^{1a}中、R^{16a}が水素原子、C 1～4アルキル基、C 1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、
- 20 Cyc^{1a}基がC 1～8アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい
- (i) C 3～10の単環または二環式炭素環、または(ii) 1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、
- A^{3a}が
- 25 (i) 水素原子、
- (ii) -NR^{17a}R^{18a}基、

(iii) Cyc^{2a}基、

(iv) -OR^{19a}基、

(v) -COOR^{20a}基、

(vi) -CONR^{21a}R^{22a}基、



を表わし、

R^{17a}、R^{21a}およびR^{22a}がそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1～4アルキル基を

10 表わし、

R^{18a}が水素原子、C1～4アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基、C2～5アシル基、またはフェニル基で置換されたC1～4アルコキシカルボニル基を表わし、

15 R^{19a}およびR^{20a}がそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、

Cyc^{2a}基がC1～8アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

20 R^{2a}が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基またはNR^{30a}R^{31a}基を表わす一般式(Ia)で示される前記(2)記載の化合物、

(4) 前記(2)記載の一般式(Ia)において、

R^{1a}が式—A^{1a}—A^{2a}—A^{3a}で示される基を表わし、

A^{1a}およびA^{2a}が前記(2)と同じ意味を表わし、

A^{3a}が(ii) -NR^{17a}R^{18a}基、(iii) Cyc^{2a}基、(vii) -C≡N基または(viii) ハロゲン原子を表わすが、ただし、A^{3a}がNR^{17a}R^{18a}基を表わすとき、R^{17a}は前記(2)に記載の基のうち、水素原子、C1~4アルキル基、フェニル基、およびフェニル基によって置換されたC1~4アルキル基以外の基を表わし、Cyc^{2a}が、C1~8アルキル基、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基、C1~8アルコキシ基、オキソ基、およびC1~8アルコキシ基によって置換されたC1~8アルキル基から選択される1~3個(C1~8アルキル基、C1~8アルコキシ基、およびC1~8アルコキシ基によって置換されたC1~8アルキル基の場合、それぞれ2個または3個)の基によって置換された1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3~10員の単環または二環式ヘテロ環を表わす前記(2)に記載の化合物、

(5) 前記(2)に記載の一般式(Ia)において、R^{2a}が水酸基、C1~8アルキル基、C1~8アルコキシ基、または1~3個のハロゲン原子で置換されているC1~8アルキル基またはC1~8アルコキシ基を表わす前記(2)に記載の化合物、および

(6) 一般式(Ia)で示される新規な2H-フタラジン-1-オン誘導体、またはそれらの非毒性塩の製造方法に関する。

20

発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、

25

S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

- 5 また、一般式(I)および(Ia)で示される本発明化合物の光学異性体は、一般的な光学分割の手法(例えばガスクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィーによる分割、ジアステレオマー塩あるいは包摂化合物としての結晶化による分割、優先品出法による分割等)により得ることができ、あるいは一般的な不斉合成の手法によって製造することもできる。
- 10 本発明において、C1~4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。
- C1~8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。
- C2~8アルケニル基とは、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびこれらの異性体である。
- 15 C2~8アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびこれらの異性体である。
- C1~4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体である。
- 20 C1~8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体である。
- C2~8アルケニレン基とは、エテニレン、プロベニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン基およびこれら
- 25 の異性体である。
- C1~8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、

ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体である。

C 2～8 アルケニルオキシ基とは、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシ、
5 オクテニルオキシ基およびこれらの異性体である。

C 2～8 アルキニルオキシ基とは、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、ヘプチニルオキシ、オクチニルオキシ基およびこれらの異性体である。

C 1～8 アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基およびこれらの異性体である。
10

C 2～5 アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体である。

C 2～8 アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基およびこれらの異性体である。
15

C 3～8 シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル基である。

C 1～8 アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ基およびこれらの異性体である。
20

C 3～10 の単環または二環式炭素環としては、例えば、(1) シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデケン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、シク
25

ロノナジエン、シクロデカジエン、シクロヘプタトリエン、シクロオクタトリエン、シクロノナトリエン、シクロデカトリエンのようなC 3～10シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカンジエンおよびシクロアルカントリエン、(2) ベンゼン、ペンタレン、インダン、インデン、ナフタレン、アズレンのようなC 6～10の芳香族炭素環、(3) パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン環等が挙げられる。

1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環には、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環アリールまたはその一部または全部飽和したものが含まれる。

前記した1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフエン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カルバゾール、アクリジン環等が挙げられる。

前記した1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の

硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式複素環で一部または全部飽和したものとしては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、5 ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、10 ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、15 パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、20 テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、25 パーヒドロベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼ

5 ビン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾ
 ジアゼピン、インドロオキサゼピン、インドロテトラヒドロオキサゼピン、
 インドロオキサジアゼピン、インドロテトラヒドロオキサジアゼピン、イン
 ドロチアゼピン、インドロテトラヒドロチアアゼピン、インドロチアジアゼ
 10 ピン、インドロテトラヒドロチアジアゼピン、インドロアゼピン、インドロ
 テトラヒドロアゼピン、インドロジアゼピン、インドロテトラヒドロジアゼ
 ピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カン
 ファー、イミダゾチアゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバ
 ゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアク
 15 リジン、パーヒドロアクリジン、1, 3-ジオキサインダン、1, 4-ベン
 ゾジオキサン、キヌクリジン、アジリジン、ジオキサン、オキシラン、チオ
 キシラン、アゼチジン、オキセタン、チオキセタン環等が挙げられる。

1~2個の窒素原子および/または1個の酸素原子を含む3~7員の単環
 ヘテロ環としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリン、
 15 ピロリジン、ピベリジン、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリ
 ジン、アゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロア
 ゼピン、オキシラン、オキセタン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロ
 フラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、オキセピン、ジヒ
 ドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、イミダ
 20 ゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピベラ
 ジン、デヒドロピベラジン、ピリミジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒド
 ロピリミジン、ピラジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピリ
 ダジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジアゼピン、ジヒ
 ドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、モルホ
 25 リン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジン、ジヒドロオキサゾー
 ル、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロ

イソオキサゾール、オキサゼピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、オキサジアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、パーヒドロオキサジアゾール、イソオキサジアゾール、ジヒドロイソオキサジアゾール、パーヒドロイソオキサジアゾール、オキサジアジン、ジヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサジアジン、オキサジアゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン等が挙げられる。

ハロゲン原子とは、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素である。

一般式 (I) で示される化合物のうち R^1 として好ましくは、 $-A^1-A^2$
 10 $-A^3$ である。

A^1 として好ましくは、 $-NR^3C(O)-$ 基、 $-NR^4C(S)-$ 基、 $-NR^5SO_2-$ 基、 $-NR^6C(O)NR^9-$ 基または $-NR^{10}C(O)O-$ 基であり、より好ましくは $-NR^3C(O)-$ 基または $-NR^5SO_2-$ 基であり、さらに好ましくは $-NR^3C(O)-$ 基であり、もっとも好ましくは $-NHC$
 15 $(O)-$ 基である。

A^2 として好ましくは $C1\sim8$ アルキレン基、 $C2\sim8$ アルケニレン基、 $-(C1\sim4$ アルキレン) $-O-(C1\sim4$ アルキレン) $-$ 基、 $-(C1\sim4$ アルキレン) $-S-(C1\sim4$ アルキレン) $-$ 基、 $-(C1\sim4$ アルキレン) $-NR^{16}-(C1\sim4$ アルキレン) $-$ 基または $-(C1\sim8$ アルキレン) $-(Cyc^1)-$ 基であり、より好ましくは $C1\sim8$ アルキレン基、 $-(C1\sim4$ アルキレン) $-O-(C1\sim4$ アルキレン) $-$ 基、 $-(C1\sim4$ アルキレン) $-S-(C1\sim4$ アルキレン) $-$ 基または $-(C1\sim8$ アルキレン) $-(Cyc^1)-$ 基であり、もっとも好ましくは $C3\sim4$ アルキレン基である。

A^3 として好ましくは OR^{19} 基、 $NR^{17}R^{18}$ 基または Cyc^2 基であり、より好ましくは Cyc^2 基である。
 25

Cyc^1 基、 Cyc^2 基として好ましくは、1~2個の窒素原子および/ま

たは1個の酸素原子を含む3～7員の単環ヘテロ環であり、例えばピリジン、ピロール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ペルヒドロアゼピン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン環等である。

Cyc¹基としてより好ましくは、1～2個の窒素原子を含む3～7員の単環ヘテロ環であり、例えばピリジン、ピロール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ペルヒドロアゼピン、ヘキサヒドロピリミジン環等である。

Cyc²基としてより好ましくは、1個の窒素原子および1個の酸素原子を含む3～7員の単環ヘテロ環であり、例えば、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、モルホリン環等であり、もっとも好ましくはモルホリン環である。

Cyc³基として好ましくは、C 3～10員単環炭素環または1～2個の窒素原子および/または1個の酸素原子を含む3～7員の単環ヘテロ環であり、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデケン、

シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、シクロノナジエン、シクロデカジエン、シクロヘプタトリエン、シクロオクタトリエン、シクロノナトリエン、シクロデカトリエンのような C₃~10シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカンジエンおよびシクロアルカントリエン、ベンゼン、ピリジン、ピロール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ベルヒドロアゼピン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン環等である。

一般式 (I) で示される化合物のうち、R²として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、NR³⁰R³¹基またはトリフルオロメチル基であり、より好ましくは水素原子、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり、もっとも好ましくは水素原子である。

一般式 (I a) で示される化合物のうち R^{1a}として好ましくは、—A^{1a}—A^{2a}—A^{3a}である。

A^{1a}として好ましくは、—NR^{3a}C(O)—基、—NR^{4a}C(S)—基、—NR^{5a}SO₂—基、—NR^{6a}C(O)NR^{9a}—基または—NR^{10a}C(O)O—基であり、より好ましくは—NR^{3a}C(O)—基または—NR^{5a}SO₂—基であり、さらに好ましくは—NR^{3a}C(O)—基であり、もっとも好ましくは—NHC(O)—基である。

A^{2a}として好ましくはC₁~8アルキレン基、C₂~8アルケニレン基、—(C₁~4アルキレン)—O—(C₁~4アルキレン)—基、—(C₁~

4アルキレン) -S- (C1~4アルキレン) -基、- (C1~4アルキレン) -NR^{16a} - (C1~4アルキレン) -基または- (C1~8アルキレン) - (Cyc^{1a}) -基であり、より好ましくはC1~8アルキレン基、- (C1~4アルキレン) -O- (C1~4アルキレン) -基、- (C1~4アルキレン) -S- (C1~4アルキレン) -基または- (C1~8アルキレン) - (Cyc^{1a}) -基であり、もっとも好ましくはC3~4アルキレン基である。

A^{3a}として好ましくはOR^{19a}基、NR^{17a}R^{18a}基またはCyc^{2a}基であり、より好ましくはCyc^{2a}基である。

10 Cyc^{1a}基、Cyc^{2a}基として好ましくは、1~2個の窒素原子および/または1個の酸素原子を含む3~7員の単環ヘテロ環であり、例えばピリジン、ピロール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピベリジン、テトラ
15 ヒドロピリジン、ピベラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ペルヒドロアゼピン、ヘキサヒドロピリミジン、モル
20 ホリン環等である。

Cyc^{1a}基としてより好ましくは、1~2個の窒素原子を含む3~7員の単環ヘテロ環であり、例えばピリジン、ピロール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、ジヒド
25 ロピリダジン、ピベリジン、テトラヒドロピリジン、ピベラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒド

ロアゼピン、ベルヒドロアゼピン、ヘキサヒドロピリミジン環等である。

Cy c^{2a}基としてより好ましくは、1個の窒素原子および1個の酸素原子を含む3～7員の単環ヘテロ環であり、例えば、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、モルホリン環等であり、もっとも好ましくはモルホリン環である。

Cy c^{3a}基として好ましくは、C 3～10員単環炭素環または1～2個の窒素原子および/または1個の酸素原子を含む3～7員の単環ヘテロ環であり、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデケン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、シクロノナジエン、シクロデカジエン、シクロヘプタトリエン、シクロオクタトリエン、シクロノナトリエン、シクロデカトリエンのようなC 3～10シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカンジエンおよびシクロアルカントリエン、ベンゼン、ピリジン、ピロール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ベルヒドロアゼピン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン環等である。

一般式 (I) で示される化合物のうち、R^{2a}として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、NR^{30a}R^{31a}基またはトリフルオロメチル基であ

り、より好ましくは水素原子、ハロゲン原子基またはトリフルオロメチル基であり、もっとも好ましくは水素原子である。

[塩]

- 5 本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。例えば、一般的な塩、酸付加塩、水和物塩等が挙げられる。

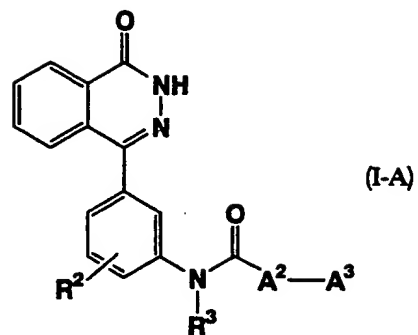
一般式 (I) および (I a) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類
10 金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェニチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-
15 グルカミン等）の塩が挙げられる。

一般式 (I) および (I a) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒
20 石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式 (I) および (I a) で示される本発明化合物またはその塩
25 は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

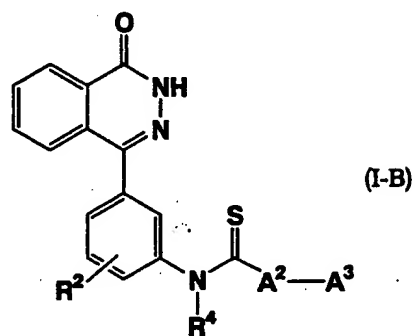
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、

一般式 (I-A)



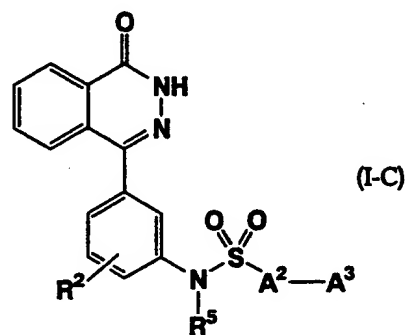
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-B)

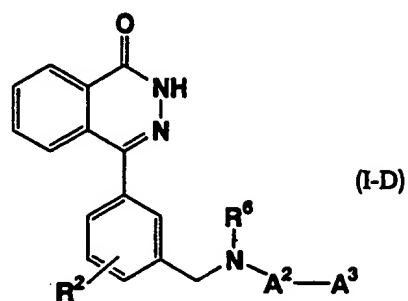


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

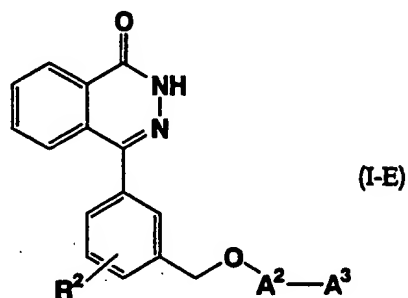
一般式 (I-C)



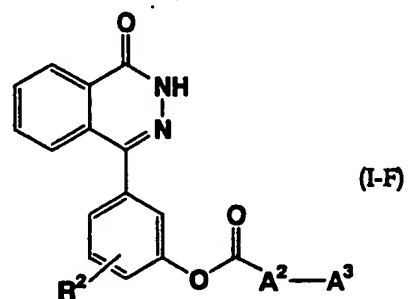
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-D)



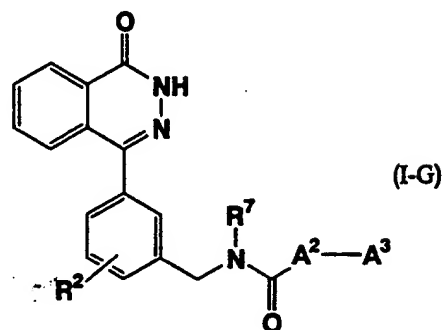
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
5 一般式 (I-E)



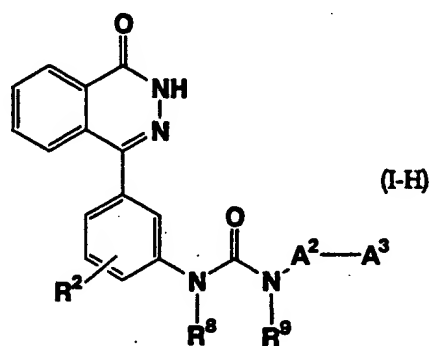
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-F)



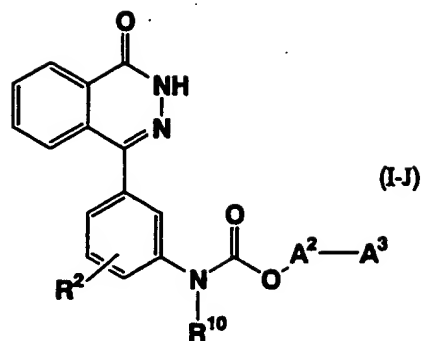
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-G)



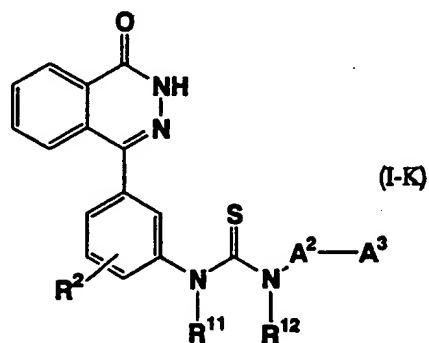
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
5 一般式 (I-H)



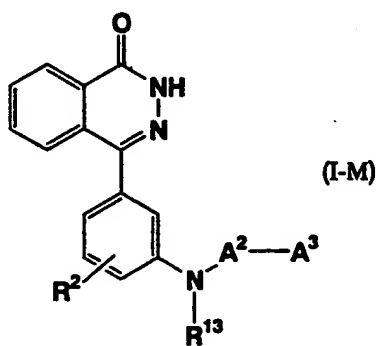
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-J)



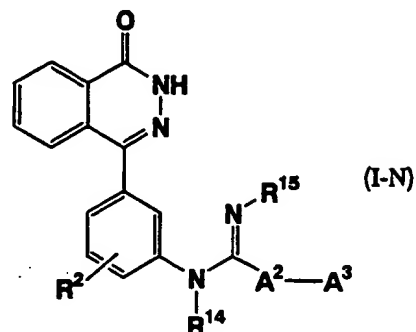
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-J)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-M)



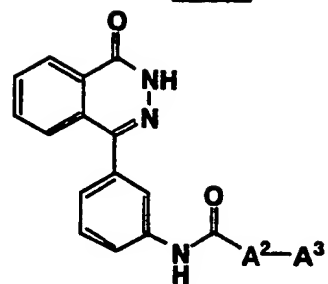
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-N)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

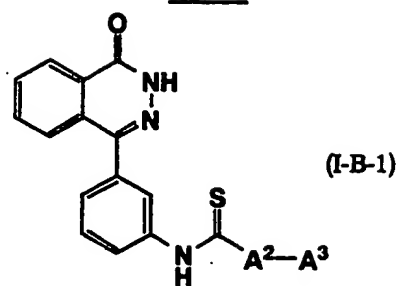
より好ましくは、以下の表 1～表 27 に記載した化合物および実施例に記載した化合物またはそれらの化合物の非毒性塩が挙げられる。なお、以下の表中、Me はメチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

表 1



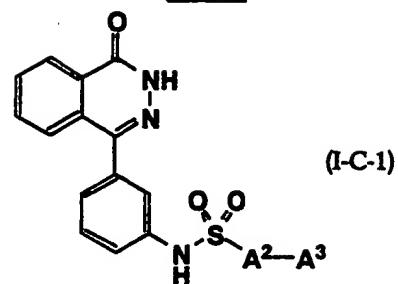
No.	—A ² —A ³	No.	—A ² —A ³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表 2



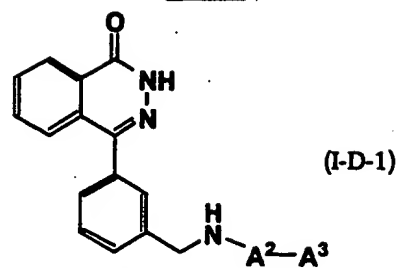
No.	—A²—A³	No.	—A²—A³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表 3



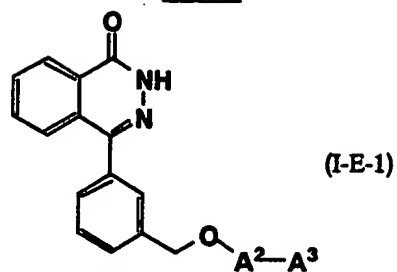
No.	—A ² —A ³	No.	—A ² —A ³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表 4



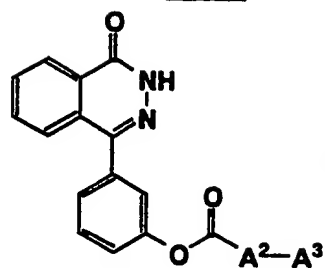
No.	—A ² —A ³	No.	—A ² —A ³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表 5



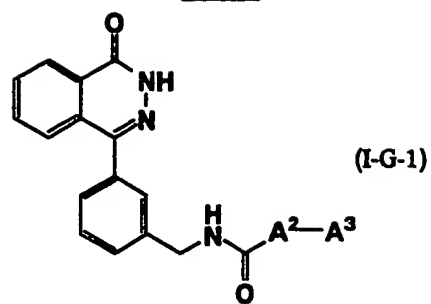
No.	—A ² —A ³	No.	—A ² —A ³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表 6



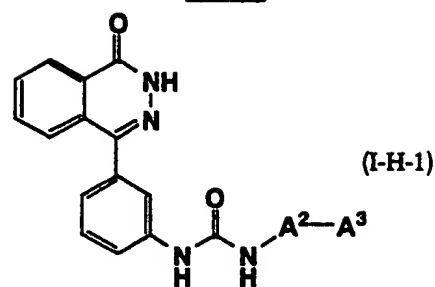
No.	—A ² —A ³	No.	—A ² —A ³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表 7



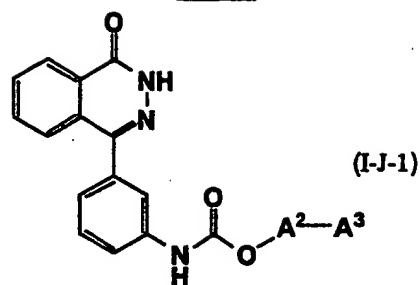
No.	—A ² —A ³	No.	—A ² —A ³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表 8



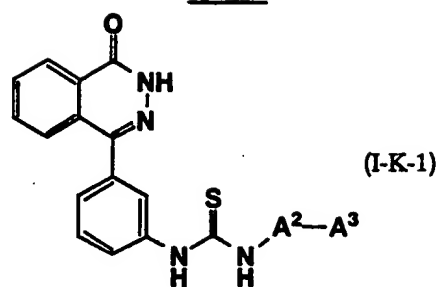
No.	—A ² —A ³	No.	—A ² —A ³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表 9



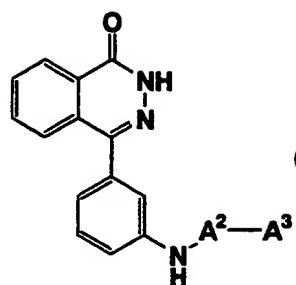
No.	—A ² —A ³	No.	—A ² —A ³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表 10



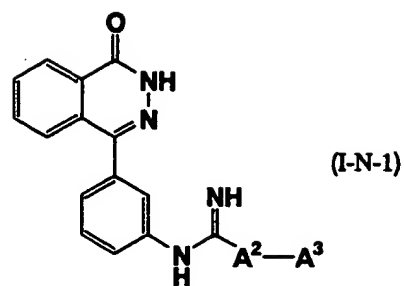
No.	—A²—A³	No.	—A²—A³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表11



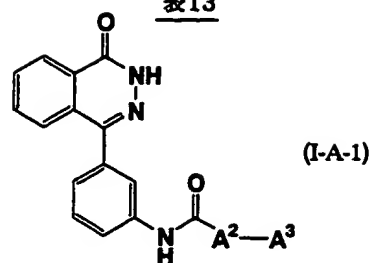
No.	-A²-A³	No.	-A²-A³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表12



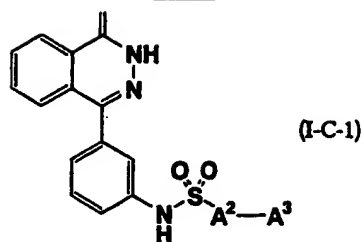
No.	-A²-A³	No.	-A²-A³
1	Me	13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	

表13

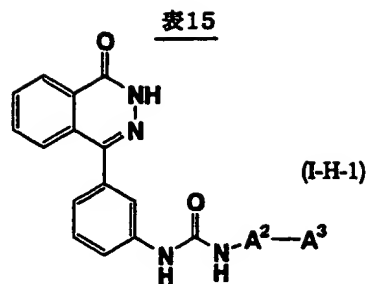


No.	-A²-A³	No.	-A²-A³
25		40	
26		41	
27		42	
28		43	
29		44	
30		45	
31		46	
32		47	
33		48	
34		49	
35		50	
36		51	
37		52	
38		53	
39		54	
		55	

表 14

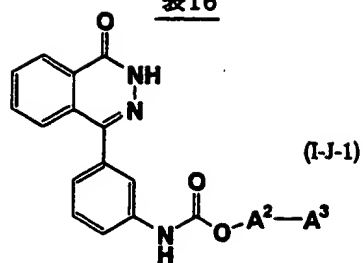


No.	$-A^2-A^3$	No.	$-A^2-A^3$
25		40	
26		41	
27		42	
28		43	
29		44	
30		45	
31		46	
32		47	
33		48	
34		49	
35		50	
36		51	
37		52	
38		53	
39		54	
		55	



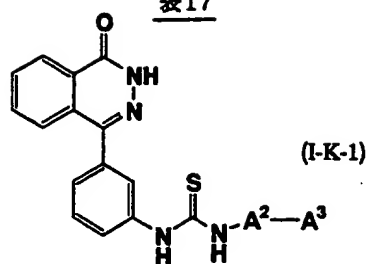
No.	-A²-A³	No.	-A²-A³
25		40	
26		41	
27		42	
28		43	
29		44	
30		45	
31		46	
32		47	
33		48	
34		49	
35		50	
36		51	
37		52	
38		53	
39		54	
		55	

表16



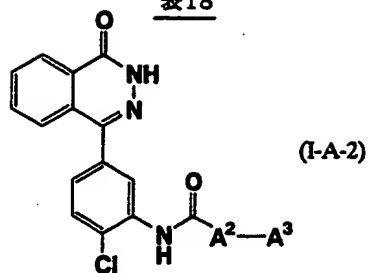
No.	-A²-A³	No.	-A²-A³
25		40	
26		41	
27		42	
28		43	
29		44	
30		45	
31		46	
32		47	
33		48	
34		49	
35		50	
36		51	
37		52	
38		53	
39		54	
		55	

表17



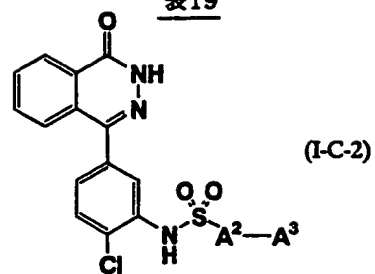
No.	-A²-A³	No.	-A²-A³
25		40	
26		41	
27		42	
28		43	
29		44	
30		45	
31		46	
32		47	
33		48	
34		49	
35		50	
36		51	
37		52	
38		53	
39		54	
		55	

表18



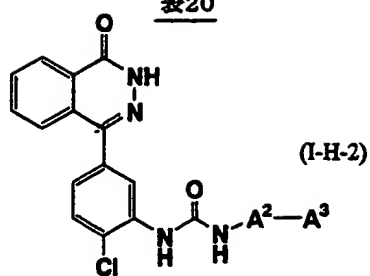
No.	-A²-A³	No.	-A²-A³
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5		20	
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	
13		28	
14		29	
15		30	
		31	

表19



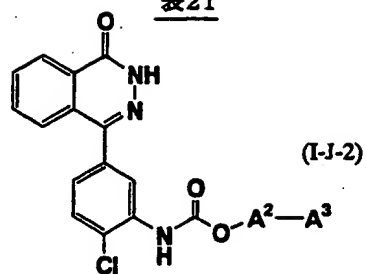
No.	-A ² -A ³	No.	-A ² -A ³
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5		20	
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	
13		28	
14		29	
15		30	
		31	

表20



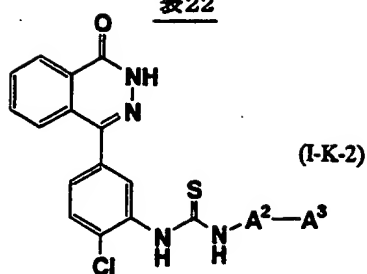
No.	$-A^2-A^3$	No.	$-A^2-A^3$
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5		20	
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	
13		28	
14		29	
15		30	
		31	

表21



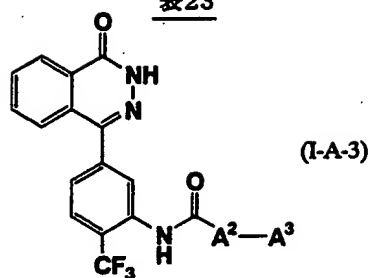
No.	-A²-A³	No.	-A²-A³
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5		20	
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	
13		28	
14		29	
15		30	
		31	

表22



No.	-A²-A³	No.	-A²-A³
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5		20	
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	
13		28	
14		29	
15		30	
		31	

表23





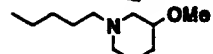

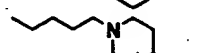
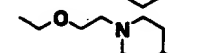
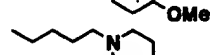
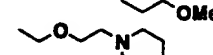
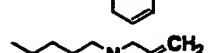
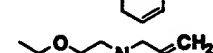


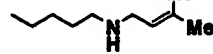





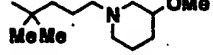
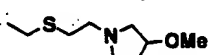
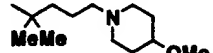
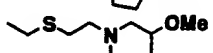
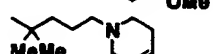
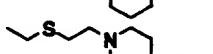
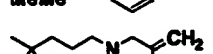
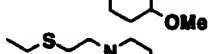


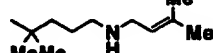
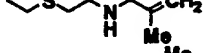
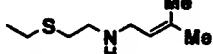
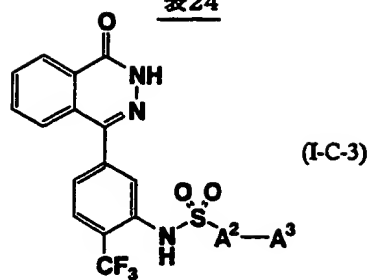
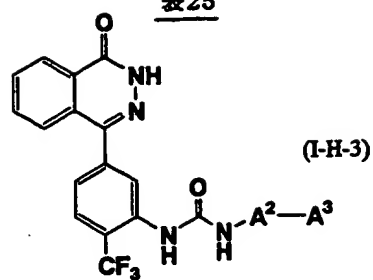
No.	-A ² -A ³	No.	-A ² -A ³
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5		20	
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	
13		28	
14		29	
15		30	
		31	

表24



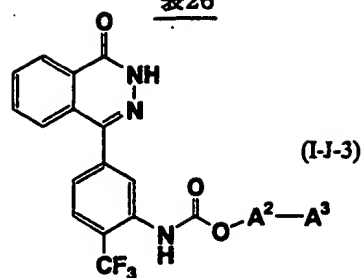
No.	$-A^2-A^3$	No.	$-A^2-A^3$
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5		20	
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	
13		28	
14		29	
15		30	
		31	

表25



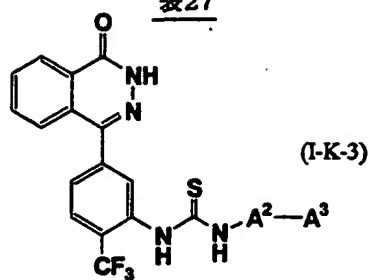
No.	$-A^2-A^3$	No.	$-A^2-A^3$
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5		20	
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	
13		28	
14		29	
15		30	
		31	

表26



No.	-A²-A³	No.	-A²-A³
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5		20	
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	
13		28	
14		29	
15		30	
		31	

表27

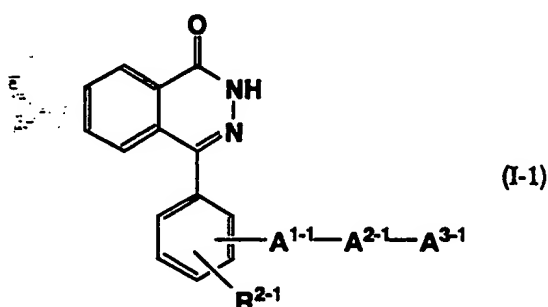


No.	$-A^2-A^3$	No.	$-A^2-A^3$
1		16	
2		17	
3		18	
4		19	
5		20	
6		21	
7		22	
8		23	
9		24	
10		25	
11		26	
12		27	
13		28	
14		29	
15		30	
		31	

[本発明化合物の製造方法]

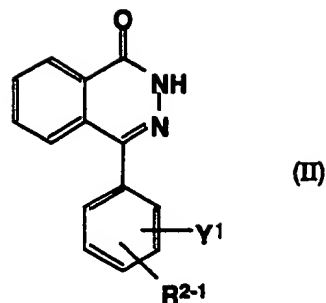
一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法または公知の方法で製造できる。

- [1] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 A^1 が $-NR^3C(O)-$ 基または $-CH_2-NR^7C(O)-$ 基で示される化合物、すなわち、一般式 (I-1)



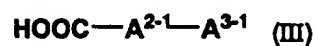
- (式中、 A^{1-1} は $-NR^3C(O)-$ 基または $-CH_2-NR^7C(O)-$ 基を表わし、 A^{2-1} 、 A^{3-1} および R^{2-1} はそれぞれ A^2 、 A^3 および R^2 と同じ意味を表わす。ただし、 A^{2-1} によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 A^{3-1} によって表わされる基に含まれる $-COOH$ 基、水酸基、アミノ基、アミジノ基またはグアニジノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 R^{2-1} によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)
- $-COOH$ 基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基等を意味し、水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、アセチル基、ベンジル基等を意味し、アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等を意味する。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、

一般式 (II)



(式中、 Y^1 は $-NHR^3$ 基または $-CH_2-NHR^7$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(III)

5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

このアミド化反応は公知であり、例えば

10. 1) 酸ハライドを用いる方法、
2) 混合酸無水物を用いる方法、
3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中
15 または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることによ

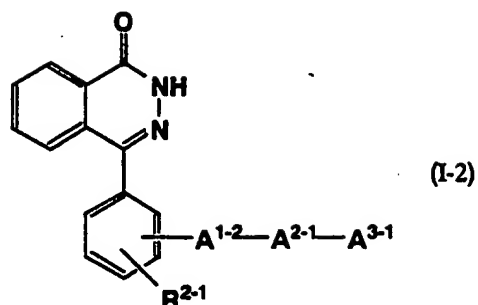
り行なわれる。

2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

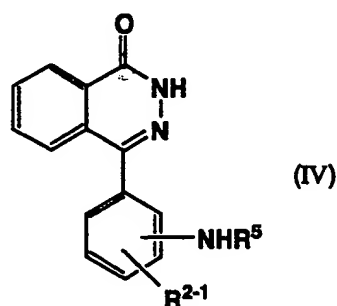
3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら1)、2)および3)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

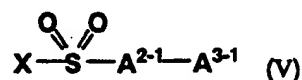
[2] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 A^1 が $-NR^6SO_2-$ 基で示される化合物、すなわち、一般式(I-2)



(式中、 A^{1-2} は $-NR^5SO_2-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (IV)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (V)

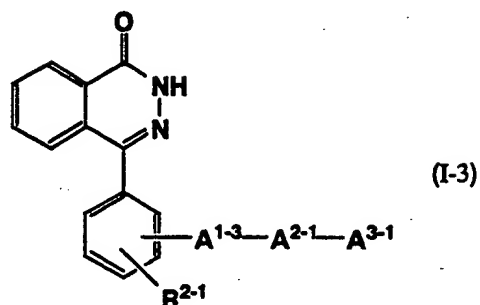


(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をスルホンアミド化反応に付すことにより製造する

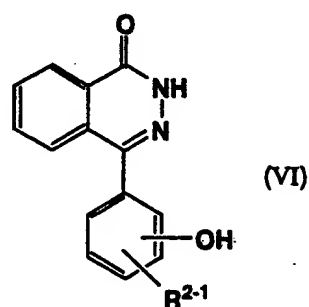
10 ことができる。

スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

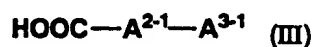
【3】一般式（I）で示される本発明化合物のうち、 A^1 が $-OC(O)-$ 基で示される化合物、すなわち、一般式（I-3）



（式中、 A^{1-3} は $-OC(O)-$ 基であり、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（VI）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、前記一般式（III）



10 （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物をエステル化反応に付すことにより製造することができる。

このエステル化反応は公知であり、例えば

1) 酸ハライドを用いる方法、

2) 混合酸無水物を用いる方法、

3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、アルコールと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

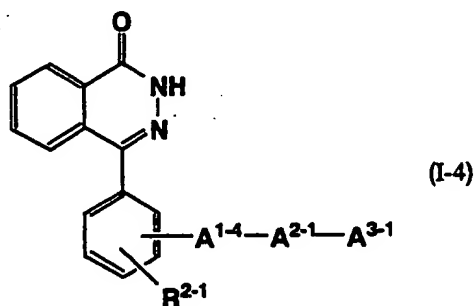
2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アルコールと $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイ

ミド (EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等) を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

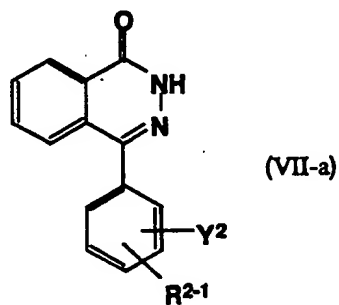
- 5 これら1)、2) および3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

[4] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 A^1 が $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基で示される化合物、すなわち、一般式 (I-4)



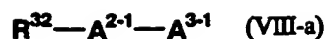
- 10 (式中、 A^{1-4} は $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、

(a) 一般式 (VII-a)



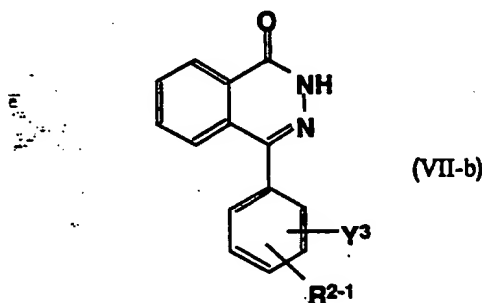
(式中、 Y^2 は $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を

- 15 表わす。) で示される化合物と、一般式 (VIII-a)



(式中、 R^{32} は脱離基(例えば、ハロゲン原子、メシル基またはトシル基等)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をエーテル化反応に付すか、または

5 (b) 一般式(VII-b)



(式中、 Y^3 は $-CH_2-R^{32}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(VIII-b)



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をエーテル化反応に付すか、または

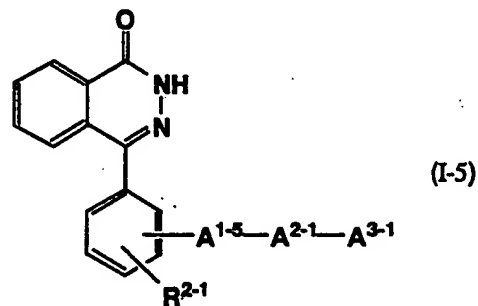
(c) 前記一般式(VII-a)で示される化合物と、前記一般式(VIII-b)で示される化合物をエーテル化反応に付すことにより製造することができる。

一般式(VII-a)で示される化合物と一般式(VIII-a)で示される化合物、および一般式(VII-b)で示される化合物と一般式(VIII-b)で示される化合物のエーテル化反応は公知であり、例えば不活性有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属

の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物の存在下、0～100℃で反応させることにより行なわれる。

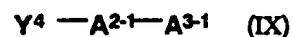
一般式（VII-a）で示される化合物と一般式（VIII-b）で示される化合物のエーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾカルボン酸ジエチル、アゾカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'-（アゾカルボニル）ジピペリジン、1, 1'-アゾビス（N,N-ジメチルホルムアミド）等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等）の存在下、相当するアルコール化合物と0～60℃で反応させることにより行なわれる。

〔5〕一般式（I）で示される本発明化合物のうち、A¹が-NR¹³-基で示される化合物、すなわち、一般式（I-5）



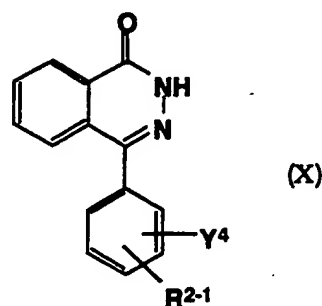
（式中、A¹⁻⁵は-NR¹³-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、

（a）前記一般式（IV）で示される化合物と、一般式（IX）

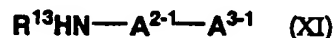


(式中、 Y^4 は脱離基(例えば、ハロゲン原子等)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付すか、

(b) 一般式 (X)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、
一般式 (XI)

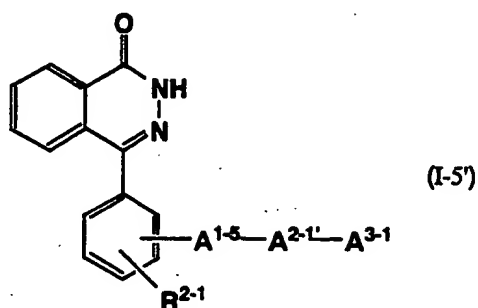


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付すことにより製造することができる。

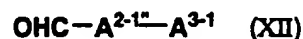
10 一般式 (IV) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物、および一般式 (X) で示される化合物と一般式 (XI) で示される化合物の反応は公知であり、例えば不活性有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、塩基(トリエチルアミン、ピリジン等)の存在
15 下または非存在下、0~100℃で反応させることにより行なわれる。

(c) また、一般式 (I-5) で示される化合物のうち、 A^{2-1} がC1~8アルキレン基、C2~8アルケニレン基、-(C1~4アルキレン)-O-(C1~4アルキレン)-基、-(C1~4アルキレン)-S-(C1~4アルキレン)-基、-(C1~4アルキレン)-NR¹⁴-(C1~4アルキレン)

—基、—(C1～8アルキレン)—(Cyc¹)—基、または—(C1～4アルキレン)—(Cyc¹)—(C1～4アルキレン)—基で示される化合物、すなわち、一般式(I-5')



- 5 (式中、A^{2-1'}はC1～8アルキレン基、C2～8アルケニレン基、—(C1～4アルキレン)—O—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～4アルキレン)—S—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～4アルキレン)—NR¹⁴—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～8アルキレン)—(Cyc¹)—基、または—(C1～4アルキレン)—(Cyc¹)—(C1～4アルキレン)—基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式(IV)で示される化合物と、一般式(XII)
- 10

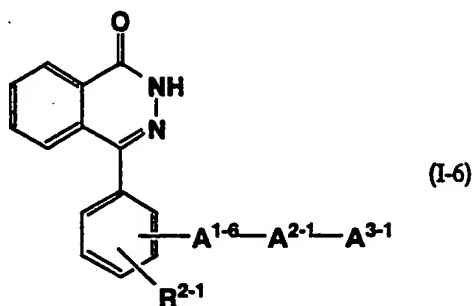


- (式中、A^{2-1'}はC1～7アルキレン基、C2～7アルケニレン基、—(C1～3アルキレン)—O—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～3アルキレン)—S—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～3アルキレン)—NR¹⁴—(C1～4アルキレン)—基、—(C1～7アルキレン)—(Cyc¹)—基、または—(C1～3アルキレン)—(Cyc¹)—(C1～4アルキレン)—基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことによっても製造することがで
- 15

きる。

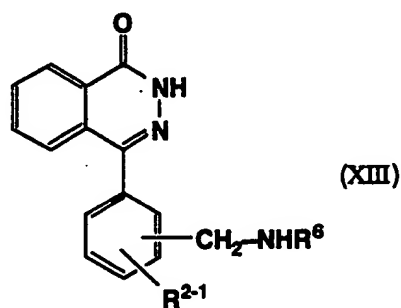
この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール等）中、還元剤（水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等）の存在下、また必要に応じて酸（酢酸、塩化水素等）の存在下、 $-20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

[6] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 A^1 が $-\text{CH}_2-\text{NR}^6$ 基で示される化合物、すなわち、一般式 (I-6)



10 (式中、 A^{1-6} は $-\text{CH}_2-\text{NR}^6$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、

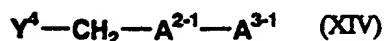
(a) 一般式 (XIII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、

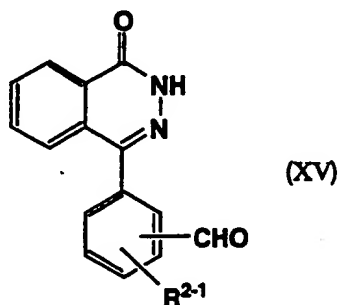
前記一般式 (IX) で示される化合物を反応に付すことによるか、

(b) 前記一般式 (X) で示される化合物と、一般式 (XIV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反
5 応に付すことによるか、または

(c) 一般式 (XV)

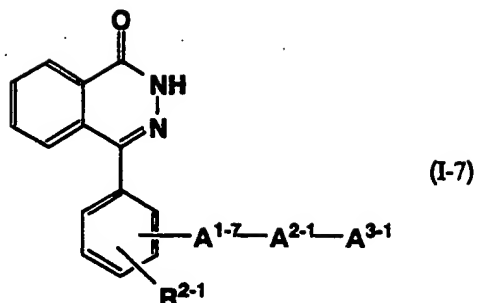


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、
前記一般式 (XI) で示される化合物を、還元的アミノ化反応に付すことによ
10 り製造することができる。

一般式 (XIII) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物、および
一般式 (X) で示される化合物と一般式 (XIV) で示される化合物の反応は、
前記一般式 (IV) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物の反応
と同様の方法で行なうことができる。

15 一般式 (XV) で示される化合物と一般式 (XI) で示される化合物の還元的
アミノ化反応は、前記一般式 (IV) で示される化合物と一般式 (XII) で示さ
れる化合物の反応と同様に行なうことができる。

[7] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 A^1 が $-NR^9C(O)$
 NR^9 -基で示される化合物、すなわち、一般式 (I-7)



(式中、 A^{1-7} は $-NR^8C(O)NR^9-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式(IV)で示される化合物と、一般式(XVI)

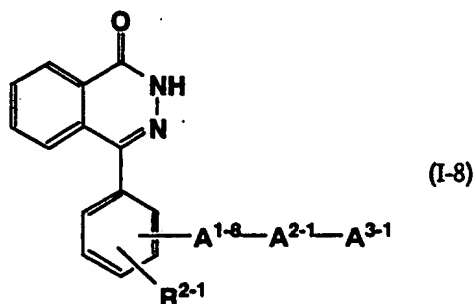
5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付すことにより製造することができる。

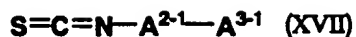
この反応は公知であり、有機溶媒(テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル等)中、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

- 10 [8] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 A^1 が $-NR^{11}C(S)NR^{12}-$ 基で示される化合物、すなわち、一般式(I-8)



(式中、 A^{1-7} は $-NR^{11}C(S)NR^{12}-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式(IV)で示され

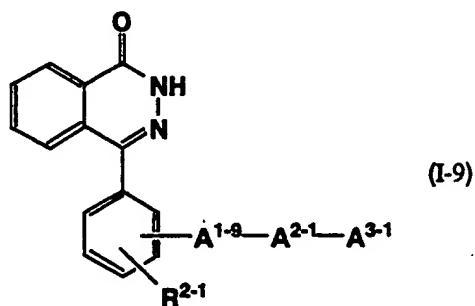
る化合物と、一般式 (XVII)



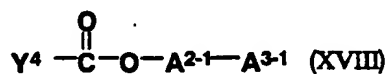
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付すことにより製造することができる。

- 5 この反応は前記一般式 (IV) で示される化合物と、一般式 (XVI) で示される化合物の反応と同様の方法で行なうことができる。

[9] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 A^1 が $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})$ O -基で示される化合物、すなわち、一般式 (I-9)



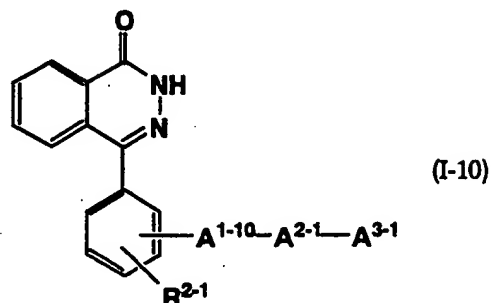
- 10 (式中、 A^{1-9} は $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})$ O -基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記一般式 (IV) で示される化合物と、一般式 (XVIII)



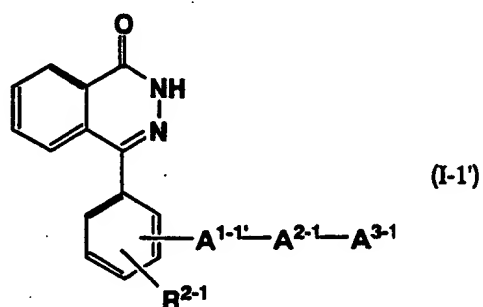
- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル等) 中、 $-78 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

[10] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 A^1 が $-NR^4C(S)-$ 基で示される化合物、すなわち、一般式 (I-10)



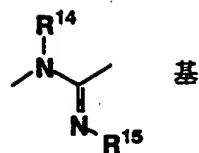
(式中、 A^{1-10} は $-NR^4C(S)-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I-1')



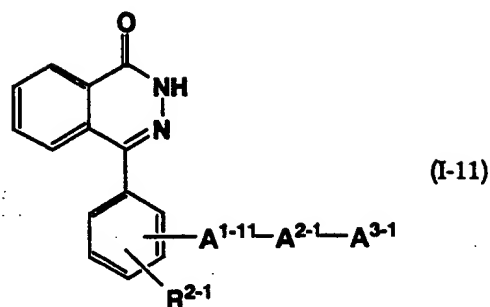
(式中、 $A^{1-1'}$ は $-NR^3C(O)-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をチオカルボニル化反応に付すことによって製造することができる。

- 10 この反応は公知であり、有機溶媒 (ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン等) 中、ローソン試薬を $20 \sim 150^\circ\text{C}$ で用いることにより行なうことができる。

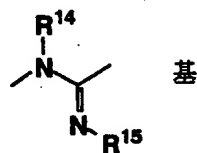
[11] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 A^1 が



で示される化合物、すなわち、一般式 (I-11)

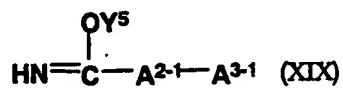


(式中、A¹⁻¹¹は




5

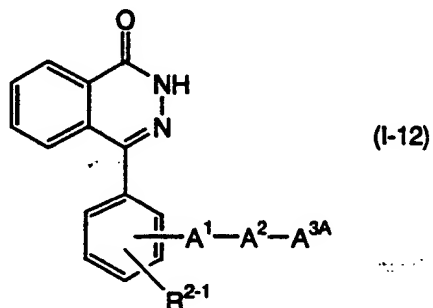
を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、
前記一般式 (IV) で示される化合物と、一般式 (XIX)




10 (式中、Y⁵はC 1～4アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味
を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができ
る。

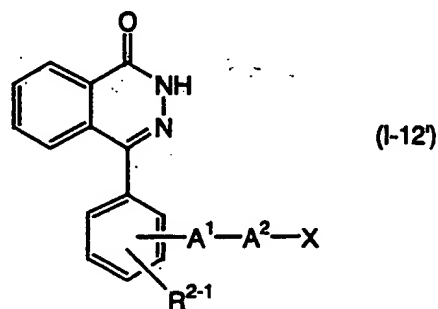
この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、エタノール等)
中、0～50℃で反応させることにより行なわれる。

[12] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 A^3 が $-NR^{17}R^{18}$ 基または $-N$  で示されるヘテロ環（当該ヘテロ環は Cyc^2 のうち、少なくとも1個の窒素原子（当該窒素原子は A^2 に結合する。）を有するヘテロ環を表わす。）で示される化合物、すなわち、一般式 (I-12)

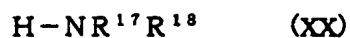


5

（式中、 A^{3A} は $-NR^{17}R^{18}$ 基または $-N$  で示されるヘテロ環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式 (I-12')



10 （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、一般式 (XX)

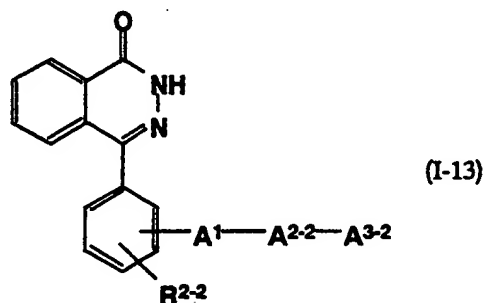


（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）
または一般式 (YY)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付すことにより製造することもできる。一般式(I-12)で示される化合物と一般式(XX)または(YY)で示される化合物の反応は、上記[5](a)で示される方法と同様に行なわれる。

[13] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 A^2 、 A^3 および R^2 のうちの少なくとも1つの基が-COOH基、水酸基、アミノ基、アミジノ基またはグアニジノ基またはそれらを含む基を表わす化合物、すなわち、一般式(I-13)



10

(式中、 A^{2-2} 、 A^{3-2} および R^{2-2} はそれぞれ A^2 、 A^3 および R^2 と同じ意味を表わす。ただし、 A^{2-2} 、 A^{3-2} および R^{2-2} のうちの少なくとも1つの基が-COOH基、水酸基、アミノ基、アミジノ基またはグアニジノ基またはそれらを含む基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式(I-1)、一般式(I-2)、一般式(I-3)、一般式(I-4)、一般式(I-5)、一般式(I-6)、一般式(I-7)、一般式(I-8)、一般式(I-9)、一般式(I-10)、一般式(I-11)および一般式(I-12)で示される化合物をアルカリ加水分解、酸性条件下における脱保護反応、シリル基の脱保護反応または加水素分解による脱保護反応に付すことによっても製造することができ

20

る。

アルカリ加水分解による脱保護反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土
5 類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて0～40℃の温度で行なわれる。

酸性条件下での脱保護反応は公知であり、例えば有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、
10 トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

シリル基の脱保護反応は公知であり、例えば水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフル
15 オライドを用いて0～40℃の温度で行なわれる。

この加水素分解による脱保護反応は公知であり、例えば不活性溶媒〔エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、
20 アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等〕中、水素化触媒（例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム等）の存在下、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等）または有機酸（例えば、
25 酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等）の

存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

本発明において脱保護反応とは、当業者には容易に理解できる一般的な脱
5 保護反応、例えばアルカリ加水分解、酸性条件下における脱保護反応、加水
素分解による脱保護反応を意味し、これらの反応を使い分けることにより、
目的とする本発明化合物が容易に製造される。

当業者には容易に理解できることであるが、カルボキシ基の保護基とし
てはメチル基、エチル基、*t*-ブチル基およびベンジル基が挙げられるが、
10 それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。
例えば T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York,
1991 に記載されたものが用いられる。

水酸基の保護基としてはメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、*t*-
ブチルジメチルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられるが、それ
15 以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例え
ば T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1991
に記載されたものが用いられる。

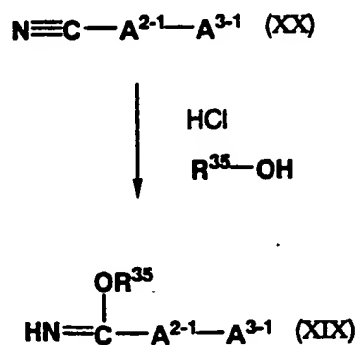
アミノ基、アミジノ基およびグアニジノ基の保護基としては、ベンジルオ
キシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基が
20 挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に
限定されない。例えば T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis,
Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。

一般式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII-a)、(VII-b)、
(VIII-a)、(VIII-b)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、
25 (XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX) および (XX)
で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容

易に製造することができる。

例えば、一般式 (XIX) で示される化合物は以下の反応工程式で示される方法によって製造することができる。

反応工程式



- 5 反応工程式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式中、一般式 (XX) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

- 10 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行ってもよいし、いくつかの反応終了後に行ってもよい。

- 15 [本発明化合物の薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物が P A R P 阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

- 1) イン・ビトロ (in vitro) 酵素アッセイ

実験方法

- 96穴のプレート上（室温）で以下の操作を行なった。すなわち50mMのトリス-塩酸緩衝液（pH8.0、和光純薬社）、10mMの塩化マグネシウム溶液、5mMのジチオスレイトール（シグマ社）、0.5mg/mlの損傷DNA溶液各10 μ lを加えて80 μ lとした。さらに既知濃度の本発明化合物を10 μ l加え、その後0.01U/ μ lのPARP（トレビゲン社）を10 μ l添加することで反応を開始した。10分後、20%トリクロロ酢酸100 μ lを加えて反応を停止し、反応生成物であるポリADP-リボースをガラスフィルター（GF/C、バッカード社）に吸着させ、その放射活性をトップカウント（バッカード社）で測定した。本発明化合物の阻害活性は対照（精製水）の値を100%として算出した50%阻害濃度で示した。実験結果を表28に示す。

表2.8

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
5	42
4 (14)	88
5 (10)	50

※実施例5の化合物はトリフルオロ酢酸塩を用いた。

15 2) 虚血再灌流障害モデル（脳および心臓）

既報の方法に準じて中大脳動脈（Jpn. J. Stroke, 8, 1 (1986)、Stroke, 27, 1624-1628 (1996) 参照）および冠動脈（Eur. J. Pharmacol., 270, 45 (1994) 参照）の虚血再灌流障害モデルを作成し、本発明化合物の評価を行なったところ、病態

の改善効果が認められた。

[毒性]

一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

[医薬品への適用]

本発明化合物は、PARP阻害活性を有することで、種々の虚血性疾患（脳、心臓、消化管、骨格筋、網膜等）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎等）、神経変性疾患（錐体外路系障害、アルツハイマー病、筋ジストロフィー等）、糖尿病、ショック、頭部外傷、腎不全、痛覚過敏等の予防および/または治療剤として有用であり、また、抗レトロウイルス剤（HIV等）や抗癌療法の増感剤としても有用である。

一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用

液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- 5 このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、
10 安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ
15 れる。

- 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤
20 は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

- 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。
25 溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等および

それらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腫内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- 10 スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

15

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

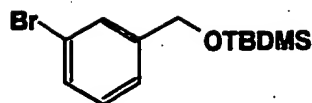
クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

20

NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

25 参考例 1

3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-1-プロモベンゼン



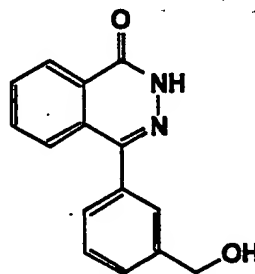
3-ブロモベンジルアルコール (18.7 g) のジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、イミダゾール (13.6 g) および *t*-ブチルジメチルシリルクロ
 ライド (15.8 g) を加えて、室温で2時間撹拌した。反応混合物を水 (300
 5 ml) に加え、混合溶媒 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1、100 ml x 2)
 で抽出した。抽出物を水、0.5N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無
 水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (30.1
 g) を得た。

TLC : R_f 0.69 (ヘキサン：酢酸エチル=19：1) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 7.37 (br-s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 4.60 (s,
 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

実施例 1

4-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



15

マグネシウム片 (2.55 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 懸濁液に、
 2-ジブロモエタン (数滴) を加えた後、参考例 1 で製造した化合物 (30.1
 g) を還流が保たれる速度で滴下後、1時間還流した。反応混合物を室温ま
 で冷却後、無水フタル酸 (14.8 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液

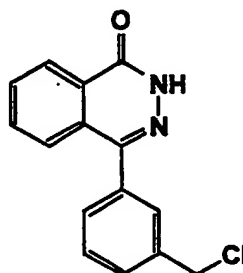
に15℃で滴下し、室温で30分間攪拌した。反応混合物に6N塩酸(100ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を食塩で飽和した後、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を2N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)に溶解し、エーテルで(50ml)で洗浄し、水層を12N塩酸(25ml)で酸性にした後、酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をクロロホルムに懸濁し、不溶のフタル酸をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣(20.5g)をエタノール(300ml)に溶解し、80%ヒドラジン・1水和物(4ml)を加え、5時間還流した。反応混合物を氷冷し、析出した沈殿物をろ取し、エタノールで洗浄後、下記物性値を有する本発明化合物(7.45g)を得た。

TLC: R_f 0.50 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.83 (br-s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 5.29 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.4 Hz, 2H)。

参考例2

4-(3-(クロロメチル)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



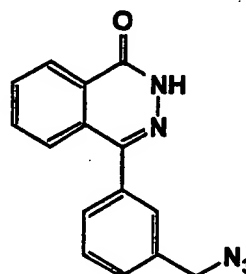
実施例1で製造した化合物(2.52g)のジメチルホルムアミド(30ml)溶液に、2,4,6-コリジン(3.96ml)、メシルクロライド(929μl)

およぴリチウムクロライド (593 mg) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に加え、析出した沈殿物をろ取した。ろ取物を水、メタノールおよびエーテルで順次洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (2.50 g) を得た。

- 5 TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;
NMR (DMSO- d_6) : δ 12.87 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 2H), 7.70-7.54 (m, 5H), 4.87 (s, 2H)。

参考例 3

- 10 4 - (3 - (アジドメチル) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



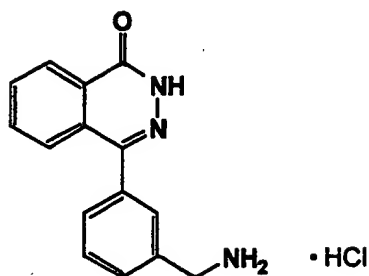
- 参考例 2 で製造した化合物 (1.00 g) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (72.2 mg) を加えて、90℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (200 ml) に加え、析出した沈殿物をろ取した。ろ取物を水、メタノールおよびエーテルで順次洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (945 mg) を得た。
- 15

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;
NMR (DMSO- d_6) : δ 12.87 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 4H), 4.57 (s, 2H)。

20

実施例 2

4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



参考例3で製造した化合物(707mg)および二酸化白金(70mg)

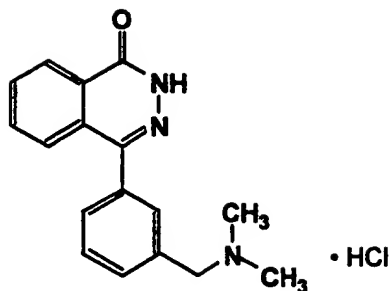
- 5 のテトラヒドロフラン(30ml)-エタノール(7.5ml)懸濁液を、水素雰囲気下、1時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液(2ml)を加えて、析出した沈殿物をろ取した。ろ取物を酢酸エチルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物(725mg)を得た。

- 10 TLC: R_f 0.22 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=100:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 12.91 (s, 1H), 8.46 (br, 3H), 8.35 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.68-7.58 (m, 3H), 4.12 (br-q, J = 5.4 Hz, 2H)。

15 実施例3

4-(3-(ジメチルアミノメチル)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



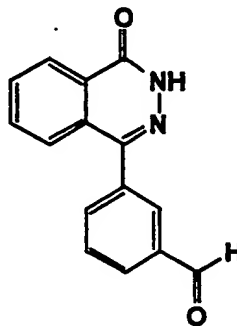
参考例 2 で製造した化合物 (135 mg) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液にジメチルアミンのメタノール溶液 (2.0M、750 μ l) を加えて、90℃で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.5ml) を加えて、析出した沈殿物をろ取した。ろ取物を酢酸エチルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (139 mg) を得た。

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.92 (s, 1H), 10.64 (br, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.79-7.61 (m, 5H), 4.36 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 5.1 Hz, 6H)。

参考例 4

4-(3-ホルミルフェニル)-2H-フタラジン-1-オン



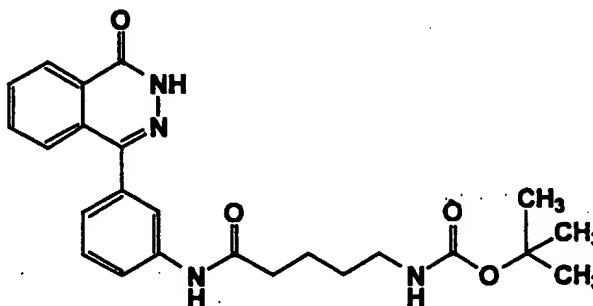
実施例1で製造した化合物 (1.01 g) のジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、二酸化マンガン (6.96 g) を加え、室温で1時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣をエタノールで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (830 mg) を得た。

5 TLC: R_f 0.54 (クロロホルム: メタノール = 9: 1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.93 (br-s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 3H), 7.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H)。

10 実施例4

4 - (3 - (5 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



4 - (3 - アミノフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン (825 mg) のジメチルホルムアミド (9.00 ml) 溶液に、室温で5-t-ブトキシカルボニルアミノペンタン酸 (755 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (470 mg)、トリエチルアミン (0.53 ml) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (734 mg) を加え、4時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥後、濃縮した。残渣をメタノール-塩化メチレン-ヘキサンで再結晶後、減圧下乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物（976mg）を得た。

TLC: Rf 0.31 (メタノール:クロロホルム=1:10);

- 5 NMR (DMSO-d₆): δ 12.83 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 2.91 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.58-1.37 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).

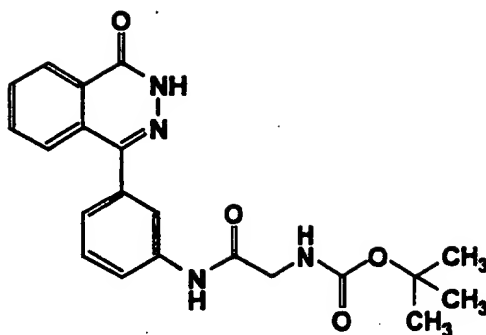
10 実施例4 (1) ~ 実施例4 (27)

- 4-(3-アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オンおよび実施例2で製造した化合物に相当するアミノ誘導体および5-t-ブトキシカルボニルアミノペンタン酸に相当するカルボン酸を用いて、実施例4で示される方法と同様に操作し、さらに必要により公知の方法によって相当する塩に変換して、以下に示す本発明化合物を得た。

なお、実施例4 (20) の化合物を製造するに際しては、4-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オンおよび5-t-ブトキシカルボニルアミノペンタン酸を用いた。

20 実施例4 (1)

4-(3-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン

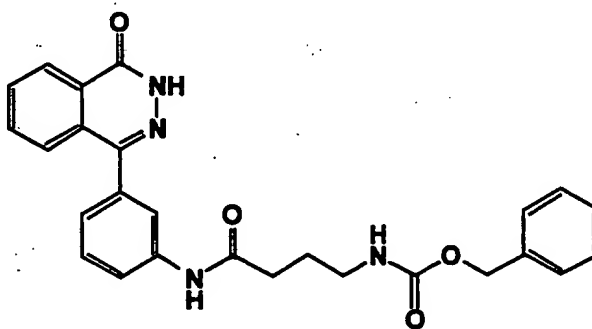


TLC : R f. 0.35 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.90 (m, 3H),
 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t,
 5 J = 5.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

実施例 4 (2)

4 - (3 - (4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ブチリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



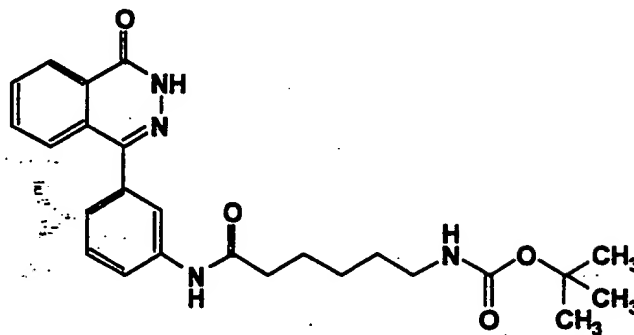
10

TLC : R f. 0.45 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.89 (m, 3H),
 7.72 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 6H), 4.99 (s, 2H), 3.05 (m, 2H),
 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H).

実施例 4 (3)

4 - (3 - (6 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) ヘキサノイルアミノ)
フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



5

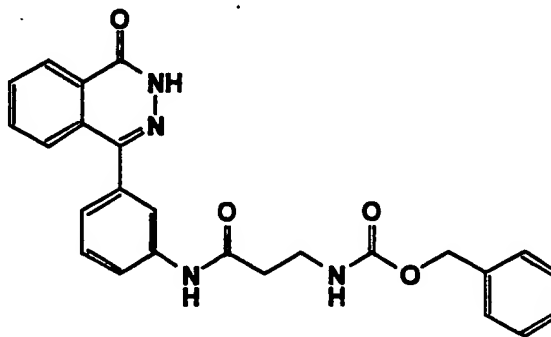
TLC : R_f 0.42 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.91 (m, 3H),
7.72 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 2.89
(q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.43 (m, 6H), 1.34 (s, 9H)。

10

実施例 4 (4)

4 - (3 - (3 - (ベンジロキシカルボニルアミノ) プロピオニルアミノ)
フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



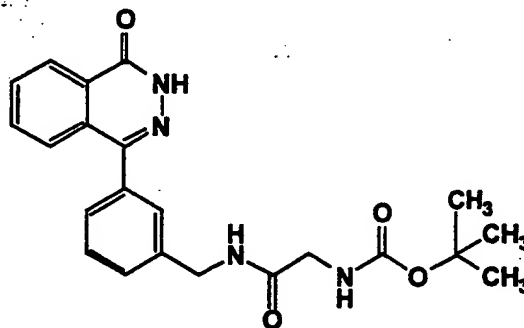
TLC : R f 0.43 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (m, 6H), 5.00 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H) .

5

実施例 4 (5)

4 - (3 - (2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) アセチルアミノメチル) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

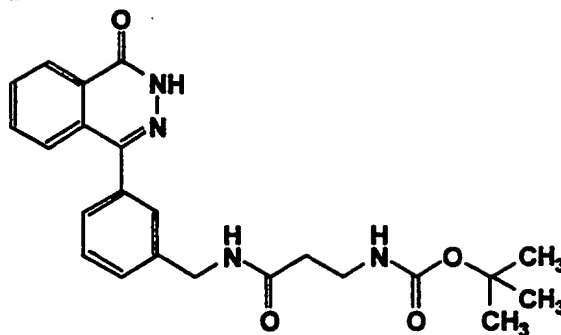


10 TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.82 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 2H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.51-7.38 (m, 4H), 6.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H) .

15 実施例 4 (6)

4 - (3 - (3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) プロピオニルアミノメチル) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

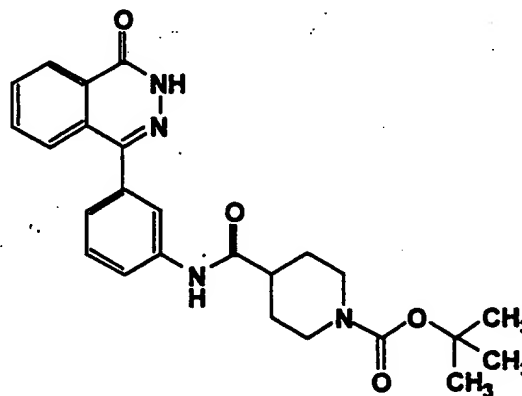


TLC : R f . 0.44 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.83 (s, 1H), 8.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H),
 7.92-7.85 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 4H), 6.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.35
 5 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H).

実施例 4 (7)

4-(3-(1-(4-(2H-フタラジン-1-オン
 アミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



10

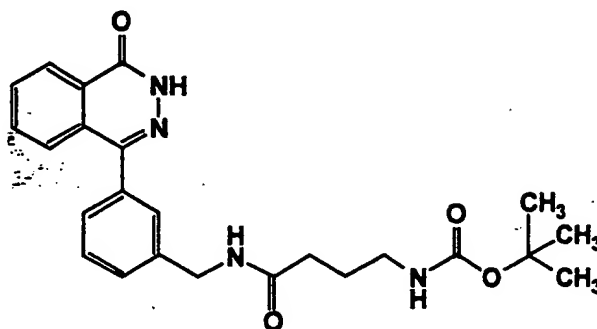
TLC : R f 0.31 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.90 (m, 3H),
 7.72 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (brd, 2H),

2.80 (m, 3H), 1.78 (brd, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

実施例 4 (8)

4-(3-(4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ブチリルアミノメチル)
5 フェニル)-2H-フタラジン-1-オン

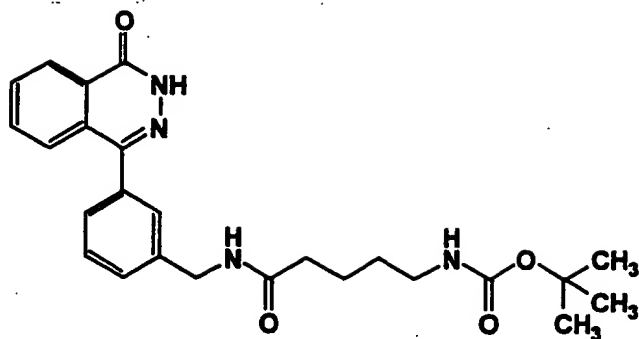


TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.83 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 2H), 7.92-7.84 (m, 2H),
7.67 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 4H), 6.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.5 Hz, 2H),
10 2.89 (m, 2H), 2.12 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60 (quint, J = 7.5 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H).

実施例 4 (9)

4-(3-(5-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)パレリルアミノメチル)
フェニル)-2H-フタラジン-1-オン

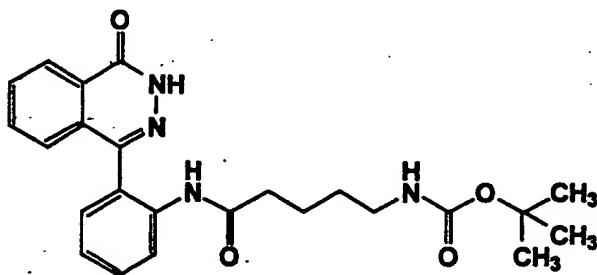


TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.83 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 2H), 7.92-7.84 (m, 2H),
7.67 (m, 1H), 7.52-7.37 (m, 4H), 6.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.5 Hz, 2H),
5 2.86 (m, 2H), 2.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 11H)。

実施例 4 (10)

4-(2-(5-(tert-butoxycarbonylamino)pentanoylamino)phenyl)-2-phenyl-1H-benzotriazin-4(1H)-one



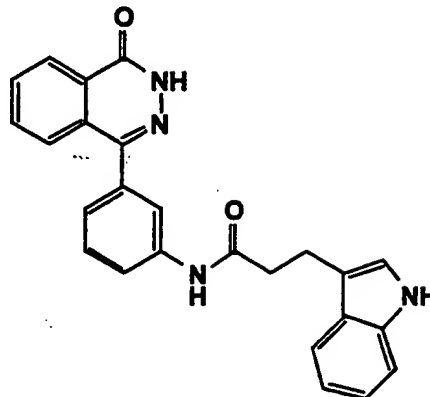
10

TLC : R_f 0.42 (メタノール : クロロホルム = 1 : 20) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.31-8.26 (m, 1H), 7.84-
7.75 (m, 3H), 7.49 (ddd, J = 7.0, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H),
7.28 (ddd, J = 7.0, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 6.67 (brt, 1H),
15 2.73 (brq, 2H), 1.92 (brt, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.23-1.56 (m, 4H)。

実施例 4 (11)

4 - (3 - (3 - (インドール-3-イル) プロピオニルアミノ) フェニル)
- 2H-フタラジン-1-オン



5

TLC : R_f 0.42 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

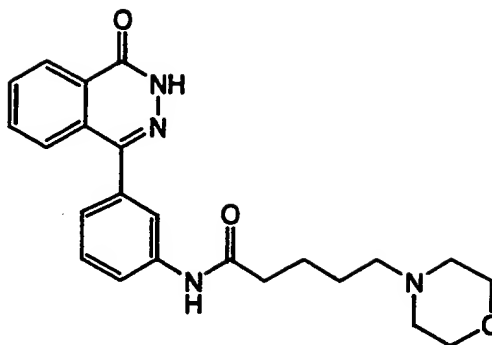
NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

10

実施例 4 (12)

4 - (3 - (5-モルホリノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

15



フリー体：

TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO) : δ 12.83 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 4H), 2.38-2.22 (m, 8H), 1.66-1.38 (m, 4H)。

塩酸塩：

TLC : R_f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 8 : 2) ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.44 (brs, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.00-3.60 (m, 4H), 3.50-3.24 (m, 2H, overlapped with H₂O), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H)。

15 メタンスルホン酸塩：

TLC : R_f 0.60 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO) : δ 12.85 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.46 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.70-3.58 (m, overlapped H₂O, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.16-2.98 (m, 4H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.60 (m, 4H)。

1 / 2 硫酸塩 :

T L C : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

5 NMR (DMSO- d_6 , DMSO = 2.49ppm) : δ 12.84 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.57 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.65-3.15 (m, 6H), 2.72 (m, 4H), 2.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.58 (brs, 4H)。

p-トルエンスルホン酸塩 :

10 T L C : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 8 : 2) ;

NMR (DMSO- d_6 , DMSO = 2.49ppm) : δ 12.85 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.42 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 4H), 2.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.64 (m, 4H)。

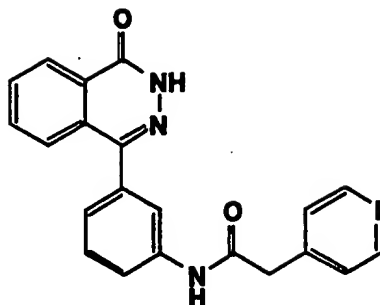
マレイン酸塩 :

T L C : R f 0.78 (クロロホルム : メタノール = 8 : 2) ;

20 NMR (DMSO- d_6 , DMSO = 2.49ppm) : δ 12.85 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.75-3.02 (m, 10H), 2.39 (brs, 2H), 1.63 (brs, 4H)。

実施例 4 (13)

25 4 - (3 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) アセチルアミノ) フェニル) - 2
H-フタラジン - 1 - オン



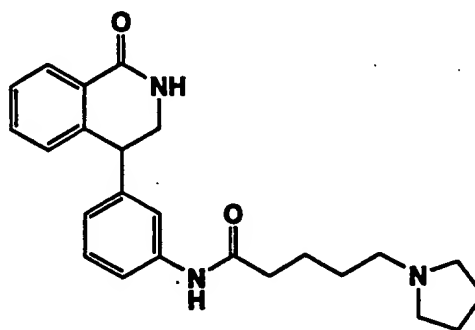
TLC: Rf 0.31 (メタノール:クロロホルム=1:10);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H),
8.34-8.31 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H),

5 7.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H)。

実施例4 (14)

4-(3-(5-(ピロリジン-1-イル)バレルアミノ)フェニル)-
2H-フタラジン-1-オン



10

塩酸塩:

TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:
10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.85 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.14 (br-s, 1H), 8.34 (m,
15 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J =

7.8 Hz, 1H), 3.60-2.80 (m, 6H, overlapped with H₂O), 2.39 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.74-1.58 (m, 4H)。

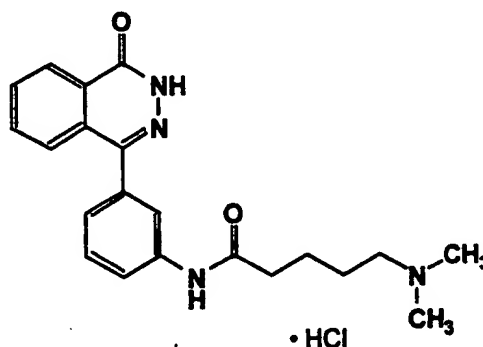
メタンスルホン酸塩：

- 5 TLC : R_f 0.28 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 1 : 9 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.34 (brs, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05-1.76 (m, 4H), 1.74-1.56 (m, 4H)。

10

実施例 4 (15)

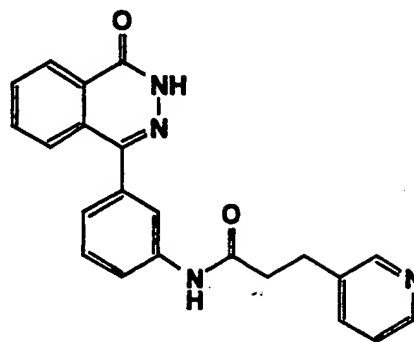
4 - (3 - (5 - (ジメチルアミノ) パレリルアミノ) フェニル) - 2 H -
 フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



- 15 TLC : R_f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 40 : 10 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.02 (br-s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H),
 20 1.72-1.58 (m, 4H)。

実施例 4 (16)

4 - (3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) プロピオニルアミノ) フェニル)
- 2H-フタラジン-1-オン



5

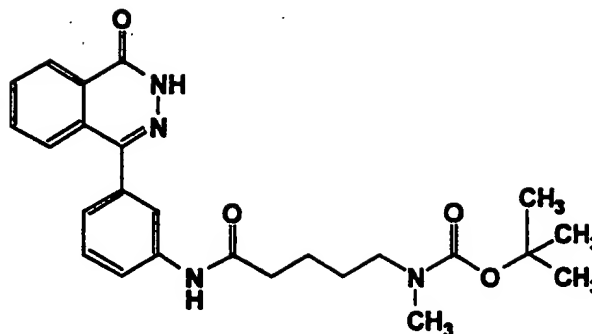
TLC : R_f 0.33 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H),
8.39 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.72-7.65 (m,
3H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz,
1H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H).

10

実施例 4 (17)

4 - (3 - (5 - (N-メチル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ) バレ
リルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

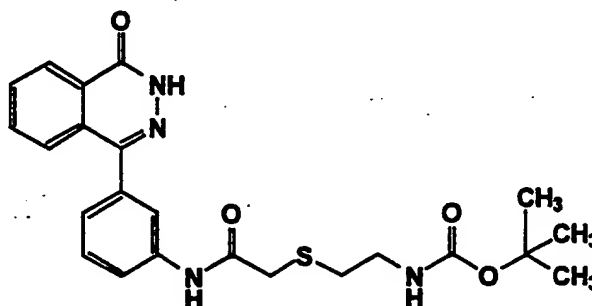


TLC : R_f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.83 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

実施例 4 (18)

4 - (3 - (2 - (2 - (tert-butoxycarbonylamino)エチルチオ)アセチルアミノ)フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

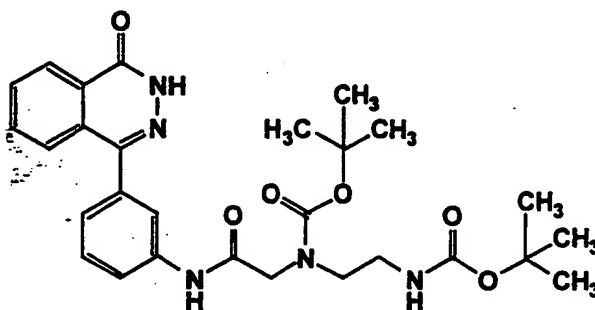


TLC : R_f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)。

実施例 4 (19)

4 - (3 - (2 - (N - (2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) エチル)
 - N - t - ブトキシカルボニルアミノ) アセチルアミノ) フェニル) - 2 H
 5 - フタラジン - 1 - オン

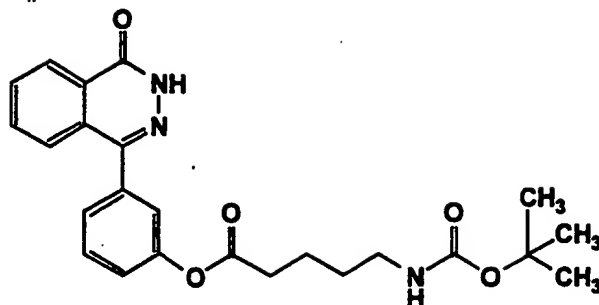


TLC : R_f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.83 (s, 1H), 10.19 and 10.17 (each s, total 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.98 and 3.93 (each s, total 2H), 3.30-3.24 (m, 2H, overlapped with H₂O), 3.06 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 18H)。

実施例 4 (20)

4 - (3 - (5 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) バレリルオキシ) フェ
 15 ニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン

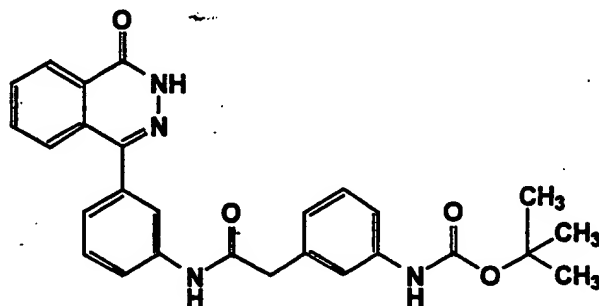


TLC : R f 0.36 (メタノール : クロロホルム = 1 : 20) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.89 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H),
 7.70-7.66 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H),
 5 7.31-7.27 (m, 1H), 6.82 (brt, 1H), 2.94 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.0 Hz,
 2H), 1.66-1.42 (m, 4H), 1.34 (s, 9H) .

実施例 4 (21)

4 - (3 - (2 - (3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル) アセ
 10 チルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



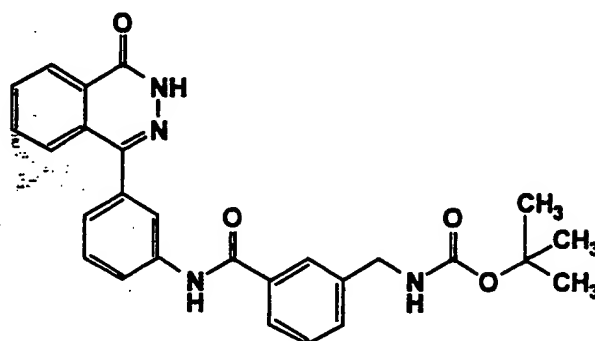
TLC : R f 0.27 (メタノール : クロロホルム = 1 : 20) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.35-8.31 (m,
 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz,
 15 1H), 7.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H),

3.59 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

実施例 4 (22)

4 - (3 - (3 - (t-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンゾイルアミ
5 ノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

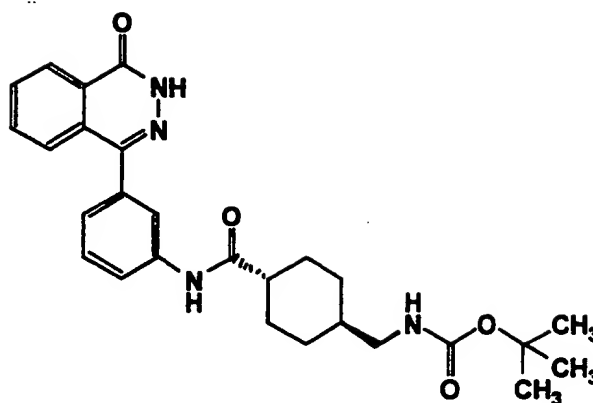


TLC : R_f 0.48 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.87 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H),
8.04-7.76 (m, 6H), 7.58-7.45 (m, 5H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 6.0 Hz,
10 2H), 1.38 (s, 9H).

実施例 4 (23)

4 - (3 - (トランス-4 - (t-ブトキシカルボニルアミノメチル) シク
ロヘキシルカルボニルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

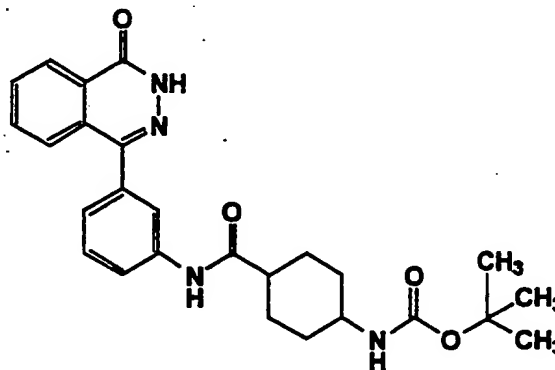


TLC : R_f 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.83 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 12H), 0.98-0.82 (m, 2H).

実施例 4 (24)

4 - (3 - (4 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルカルボ
10 ニルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

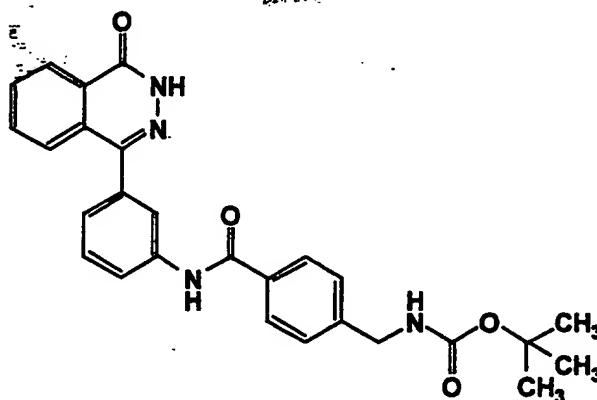


TLC : R_f 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.83 (s, 1H), 9.99 and 9.91 (each s, total 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.92-1.26 (m, 17H).

5 実施例 4 (25)

4-(3-(4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン

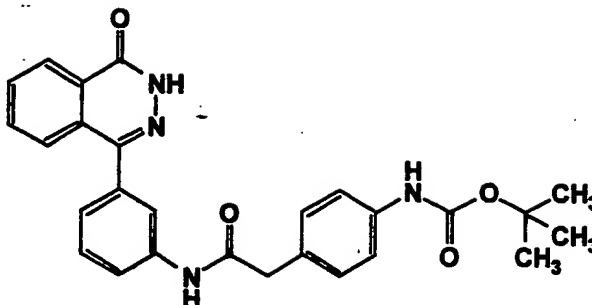


TLC : R_f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

10 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.86 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.04 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 5H), 7.78 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

実施例 4 (26)

15 4-(3-(2-(4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル)アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



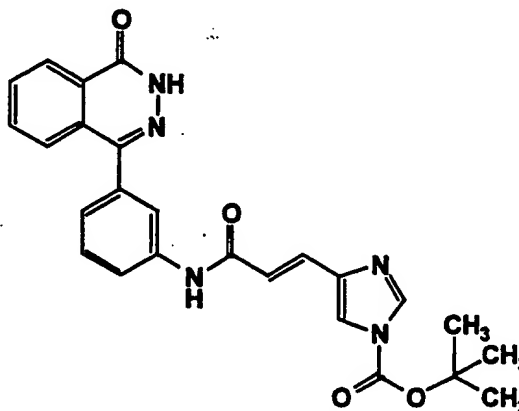
TLC : R f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.83 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.33 (m, 1H),
 7.94-7.84 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz,
 5 2H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)。

実施例 4 (27)

4 - (3 - ((E) - 3 - (1 - (t-ブトキシカルボニル) イミダゾール
 - 4 - イル) プロベノイルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オ

10 ン



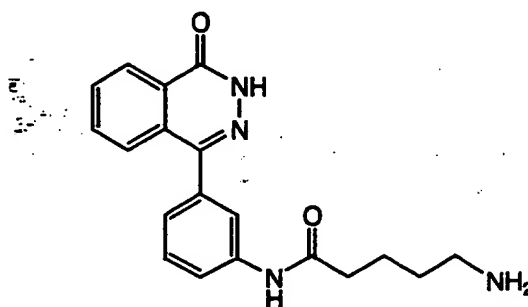
TLC : R f 0.52 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 8.27 (s,

1H), 7.97-7.74 (m, 6H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H)。

実施例 5

5 4-(3-(5-アミノバレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジーン-1-オン



実施例 4 で製造した化合物 (850 mg) のメタノール (6.00 ml) 溶液に、氷冷下、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (3.00 ml) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。析出した結晶をろ取した。ろ取物をヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物 (塩酸塩: 478 mg) を得た。さらに、4 N 塩化水素ジオキサン溶液の代わりにトリフルオロ酢酸またはメタンスルホン酸を用いることにより、以下の本発明化合物 (トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩) も得た。

15

塩酸塩:

TLC: R_f 0.35 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 8: 2: 0.5);

NMR (DMSO-d₆, DMSO = 2.49 ppm): δ 12.85 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.64-1.62 (m, 4H)。

20

トリフルオロ酢酸塩：

TLC：R_f 0.12 (クロロホルム：メタノール＝8：2)；

5 NMR (DMSO-d₆, DMSO = 2.49ppm)： δ 12.85 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.72 (m, 4H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.60 (m, 4H)。

メタンスルホン酸塩：

TLC：R_f 0.17 (クロロホルム：メタノール：酢酸＝8：2：0.5)；

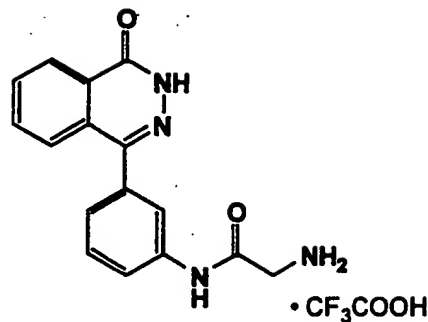
10 NMR (DMSO-d₆, DMSO = 2.49ppm)： δ 12.84 (brs, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 5H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.62 (m, 4H)。

15 実施例 5 (1) ～実施例 5 (19)

実施例 4 で製造した化合物の代わりに、実施例 4 (1)、実施例 4 (3)、
実施例 4 (5) ～実施例 4 (10) および実施例 4 (17) ～実施例 4 (2
7) で製造した化合物を用いて、実施例 5 で示される方法と同様に操作する
か、4 N 塩化水素ジオキサン溶液の代わりにトリフルオロ酢酸を用いること
20 により、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 5 (1)

4 - (3 - (2 - アミノアセチルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン -
1 - オン・トリフルオロ酢酸塩

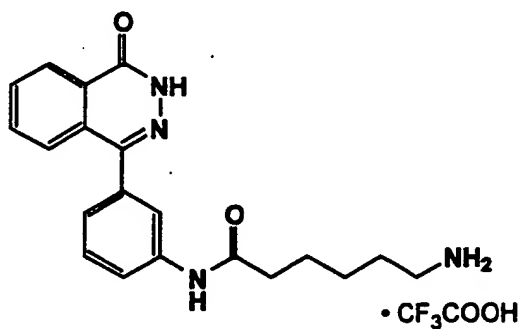


TLC: R_f 0.22 (メタノール:クロロホルム=2:8);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.88 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.13 (brs, 2H), 7.89 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H),
 5 3.81 (s, 2H).

実施例 5 (2)

4-((3-(6-アミノヘキサノイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-2(1H)-オン・トリフルオロ酢酸塩

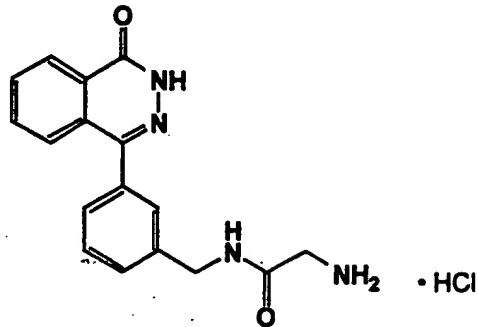


TLC: R_f 0.13 (メタノール:クロロホルム=2:8);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.85 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.83 (m, 2H),
 7.71 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.33
 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.34 (m, 2H).

実施例 5 (3)

4 - (3 - (2 - アミノアセチルアミノメチル) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



5

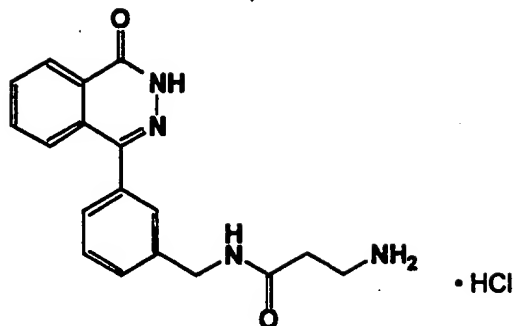
TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール : 2.8%アンモニア水 = 10 : 20 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.86 (s, 1H), 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.09 (br, 3H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.60 (m, 2H).

10

実施例 5 (4)

4 - (3 - (3 - アミノプロピオニルアミノメチル) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

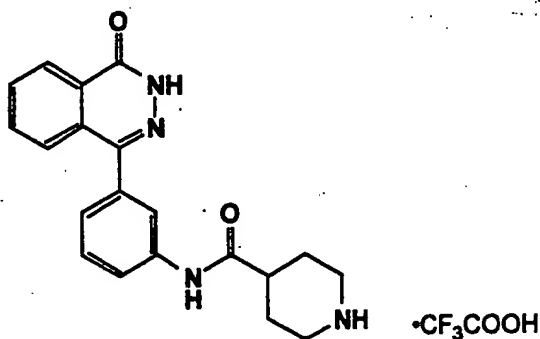


TLC: Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=1:0:20);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H),
 5 7.94-7.76 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 4H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H),
 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

実施例5 (5)

4-(3-(ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ)フェニル)-2H-
 10 フタラジン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩



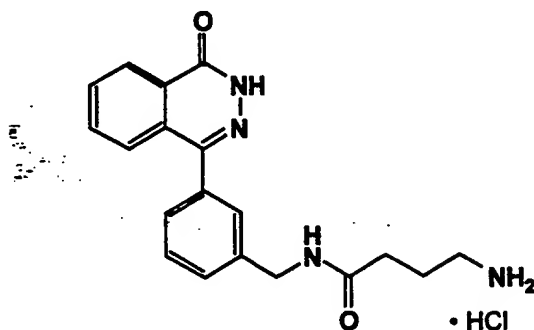
TLC: Rf 0.22 (メタノール:クロロホルム=2:8);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.86 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.34 (m,
 1H), 7.90 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

3.34 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.88 (m, 4H).

実施例 5 (6)

4 - (3 - (4 - アミノブチリルアミノメチル) フェニル) - 2H - フタラ
5 ジン - 1 - オン・塩酸塩

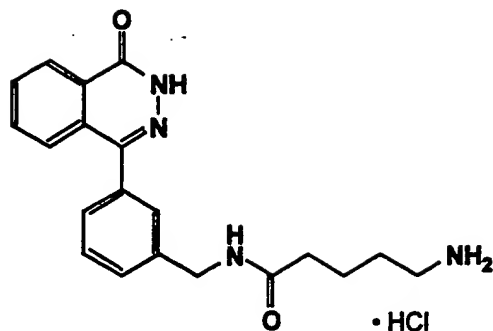


TLC : R f 0.12 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10
0 : 20 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 8.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H),
10 7.93-7.86 (m, 2H), 7.81 (br, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 4H), 4.36 (d, J =
6.0 Hz, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H).

実施例 5 (7)

4 - (3 - (5 - アミノバレリルアミノメチル) フェニル) - 2H - フタラ
15 ジン - 1 - オン・塩酸塩

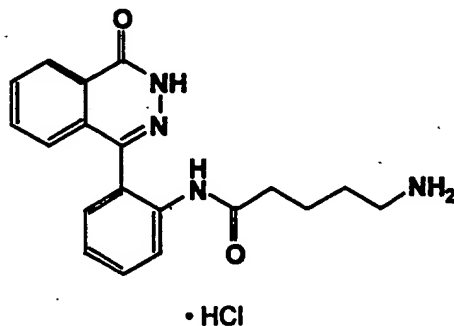


TLC : R_f 0.11 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 1 : 0 : 20 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H),
 5 7.92-7.86 (m, 2H), 7.77 (br, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 4.36 (d, J =
 6.0 Hz, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.48 (m, 4H) .

実施例 5 (8)

4 - (2 - (5 - アミノパレリルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン -
 10 1 - オン ・ 塩酸塩



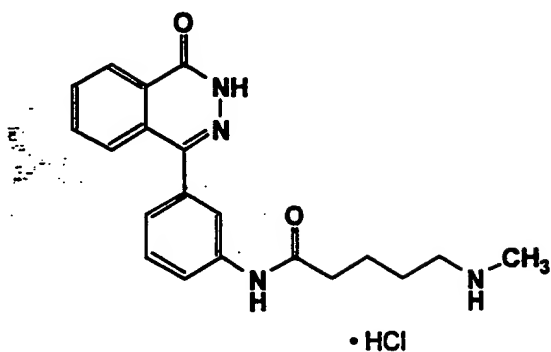
TLC : R_f 0.53 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 2 : 8 : 0.5) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.81 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 7.86-
 7.76 (m, 4H), 7.53-7.20 (m, 3H), 2.63-2.51 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.55-1.22 (m,

4H)。

実施例 5 (9)

4 - (3 - (5 - (メチルアミノ) パレリルアミノ) フェニル) - 2H-フ
5 タラジン-1-オン・塩酸塩

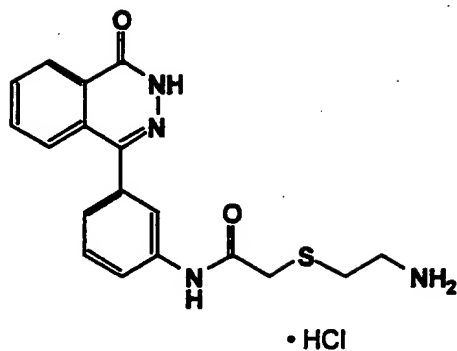


TLC: R_f 0.26 (クロロホルム:メタノール:2.8%アンモニア水=65:
25:4) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.52 (br-s, 2H), 8.34 (m,
10 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J =
7.8 Hz, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.52 (m, 3H, overlapped with DMSO), 2.38 (m, 2H),
1.70-1.58 (m, 4H)。

実施例 5 (10)

15 4 - (3 - (2 - (2-アミノエチルチオ) アセチルアミノ) フェニル) -
2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

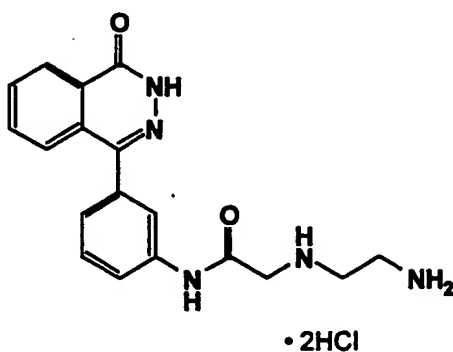


TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.86 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.00-7.86 (m, 6H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

実施例 5 (11)

4-(3-(2-(2-アミノエチルアミノ)アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・2塩酸塩



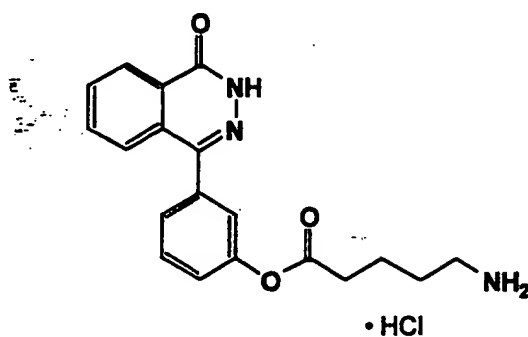
TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=65:25:4);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.87 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.50 (br-s, 2H), 8.34 (m,

1H), 8.20 (br-s, 3H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.18 (m, 2H)。

実施例 5 (12)

- 5 4-(3-(5-アミノバレリルオキシ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

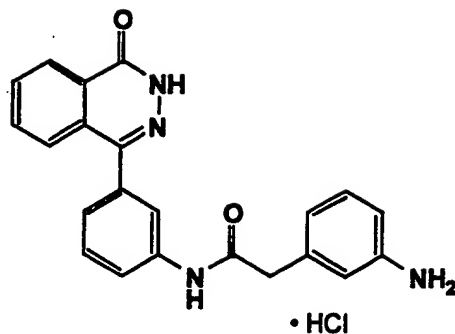


TLC: R_f 0.45 (メタノール:クロロホルム=1:10);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.90 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H),
 10 7.86 (brs, 2H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 2.81 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.67 (m, 4H)。

実施例 5 (13)

- 15 4-(3-(2-(3-アミノフェニル)アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

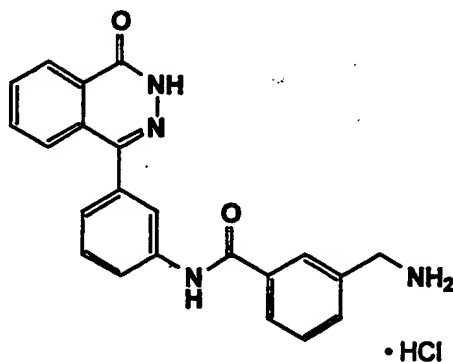


TLC : R f 0.56 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.58 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H).

実施例 5 (14)

4-(3-(3-(アミノメチル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2H-
フタラジン-1-オン・塩酸塩



10

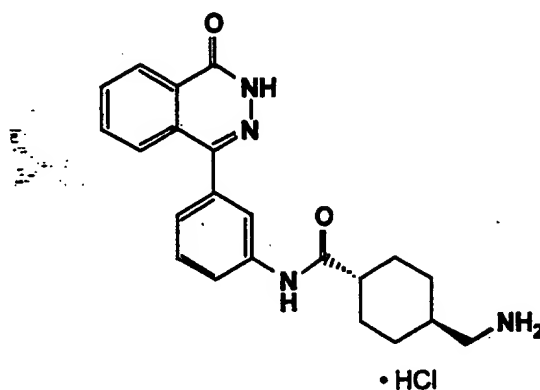
TLC : R f 0.23 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 2 : 8 : 0.5) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.88 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, 4H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.12 (s,

2H)。

実施例 5 (15)

4 - (3 - (トランス - 4 - (アミノメチル) シクロヘキシルカルボニルア
5 ミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

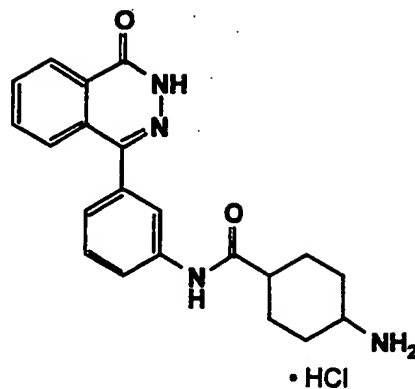


TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=65:
25:4) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94-7.80 (m,
10 6H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.66 (m,
2H), 2.32 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.64-1.32 (m, 3H), 1.06-0.96 (m, 2H)。

実施例 5 (16)

4 - (3 - (4 - アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ) フェニル) - 2
15 H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

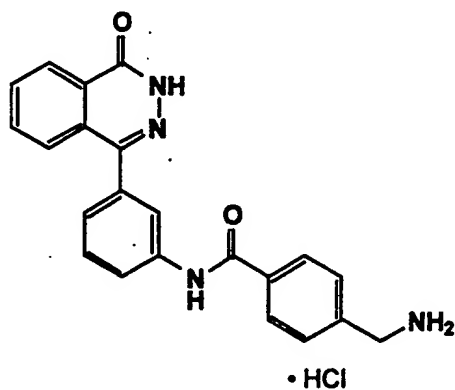


TLC: R_f 0.50 and 0.44 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=65:25:4);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 10.15 and 10.11 (each s, total 1H), 8.34 (m, 1H), 8.00-7.86 (m, 6H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.06-1.30 (m, 8H).

実施例 5 (17)

4-(3-(4-(アミノメチル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2H-
10 フタラジン-1-オン・塩酸塩



TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=40:

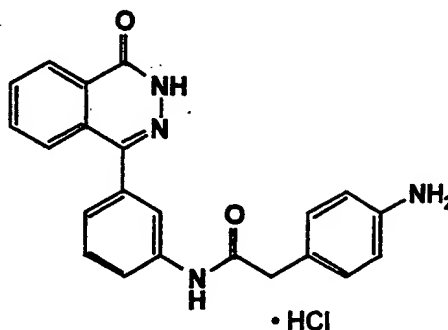
10 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.87 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.45 (br-s, 3H), 8.34 (m, 1H), 8.06-7.86 (m, 6H), 7.77 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.11 (m, 2H).

5

実施例 5 (18)

4 - (3 - (2 - (4 - アミノフェニル) アセチルアミノ) フェニル) - 2
H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



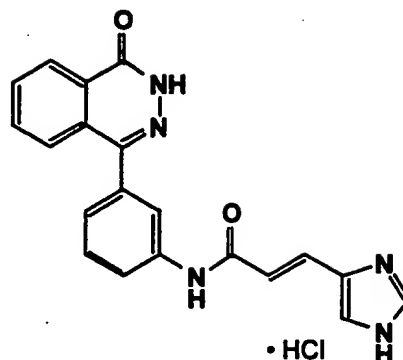
10 TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 10
0 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.80 (br-s, 3H), 8.33 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 3.70 (s, 2H).

15

実施例 5 (19)

4 - (3 - ((E) - 3 - (イミダゾール-4-イル) プロペノイルアミノ)
フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

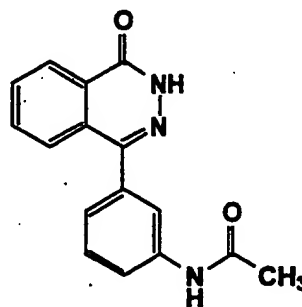


TLC: R_f 0.47 (メタノール:クロロホルム=2:8);

NMR (DMSO- d_6): δ 12.86 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.98-7.85 (m, 6H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 15.9 Hz, 1H).

実施例 6

4-(3-(アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



- 10 4-(3-アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オン (50.0mg) の
 ピリジン (0.5ml) 懸濁液に、氷冷下、アセチルクロライド (16.5 μ l) を
 滴下し、2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、1時間攪拌した。析出し
 た結晶をろ取した。ろ取物を水およびヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し、下
 記物性値を有する本発明化合物 (16.5mg) を得た。

TLC: Rf 0.36 (メタノール:クロロホルム=1:10);

NMR (DMSO- d_6): δ 12.83 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H).

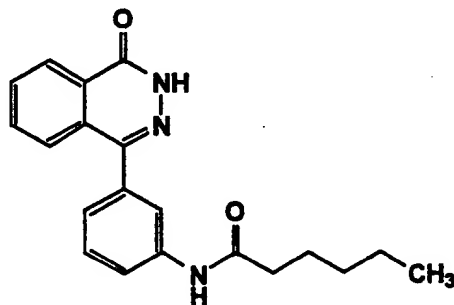
5 実施例6 (1) ~ 実施例6 (10)

4-(3-アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オンに相当するアミン誘導体およびアセチルクロライドに相当するハライド化物を用いて、実施例6で示される方法と同様に操作し、以下の本発明化合物を得た。

10 なお、実施例6 (10) の化合物を製造するに際しては、4-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オンおよびアセチルクロライドを用いた。

実施例6 (1)

15 4-(3-(ヘキサノイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン

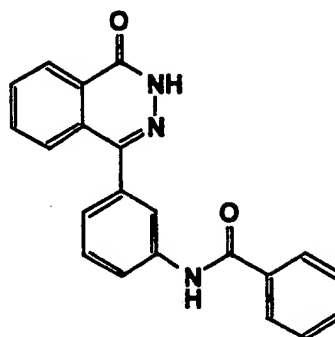


TLC: Rf 0.40 (メタノール:クロロホルム=1:10);

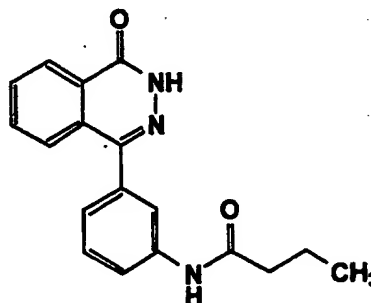
20 NMR (DMSO- d_6): δ 12.83 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.45 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.31 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.86 (t, J=6.9 Hz, 3H).

実施例 6 (2)

4 - (3 - (ベンゾイルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

5 TLC : R_f 0.30 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;NMR (DMSO-d₆) : δ 12.87 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.91 (m, 7H), 7.47 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H).実施例 6 (3)

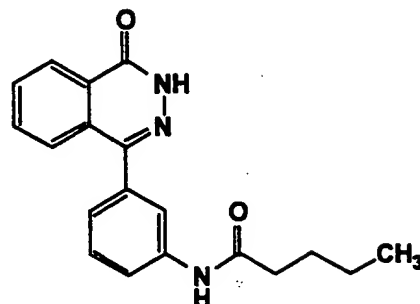
10 4 - (3 - (ブチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

TLC : R_f 0.42 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.1 Hz,

2H), 1.61 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例 6 (4)

4 - (3 - (パレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



5

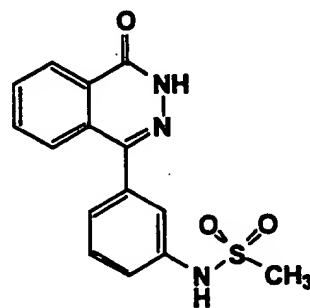
TLC : R_f 0.50 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

10

実施例 6 (5)

4 - (3 - (メシルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

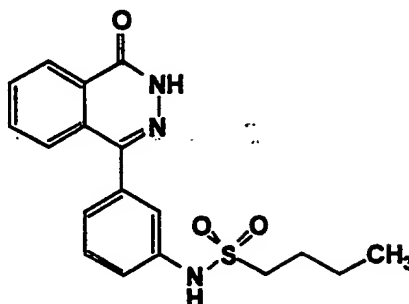


TLC : R_f 0.33 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.86 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 3.04 (s, 3H)。

5 実施例 6 (6)

4 - (3 - (ブチルスルホニルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

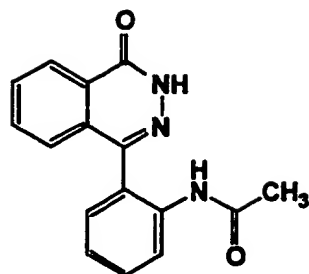


TLC : R_f 0.76 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

10 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 2H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

15 実施例 6 (7)

4 - (2 - (アセチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

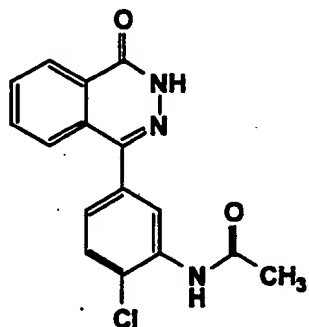


TLC : Rf 0.71 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.80 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H),
 7.84-7.77 (m, 3H), 7.49 (dd, J = 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t,
 5 J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H)。

実施例 6 (8)

4-(4-クロロ-3-(アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン
 -1-オン



10

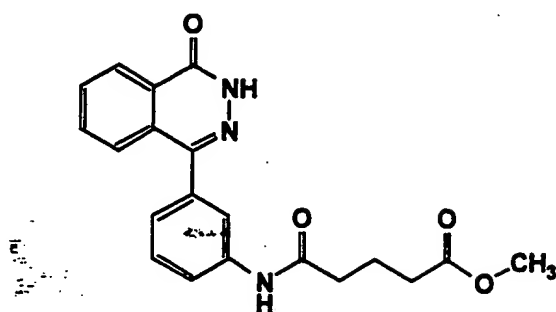
TLC : Rf 0.38 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.89 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.34 (ddd, J = 6.8, 4.6, 2.0
 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.74 (ddd, J = 6.8, 4.6, 2.0
 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H)。

15

実施例 6 (9)

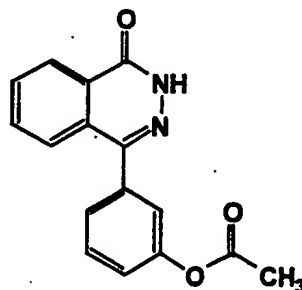
4 - (3 - (4 - (メトキシカルボニル) ブチリルアミノ) フェニル) - 2
H-フタラジン-1-オン



- 5 TLC : R f 0.39 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;
NMR (DMSO- d_6) : δ 12.83 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H),
7.93-7.86 (m, 3H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz,
1H), 3.58 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.88-1.78 (m, 2H)。

10 実施例 6 (10)

4 - (3 - (アセトキシ) フェニル) - 2 H-フタラジン-1-オン

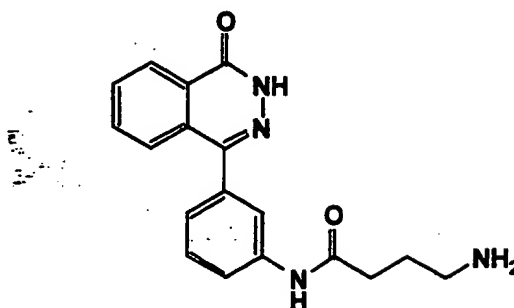


- TLC : R f 0.48 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;
NMR (DMSO- d_6) : δ 12.88 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H),
15 7.70-7.67 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H),

7.32-7.28 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。

実施例 7

4 - (3 - (4 - アミノブチルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジ
5 1 - オン



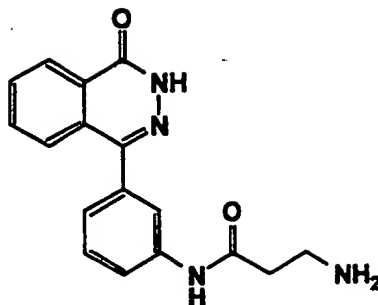
実施例 4 (2) で製造した化合物 (228mg) および 10% パラジウム
-炭素 (23.0mg) のジメチルホルムアミド (150ml) 懸濁液を水素雰囲気
下、50℃で3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣
10 をメタノール-塩化メチレン-ヘキサンで再結晶後、減圧下乾燥し、下記物
性値を有する本発明化合物 (112mg) を得た。

TLC : Rf 0.45 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.11 (brs, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.72 (m,
2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H),
15 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H)。

実施例 7 (1)

4 - (3 - (3 - アミノプロピオンアミノ) フェニル) - 2H - フタラジ
ン - 1 - オン

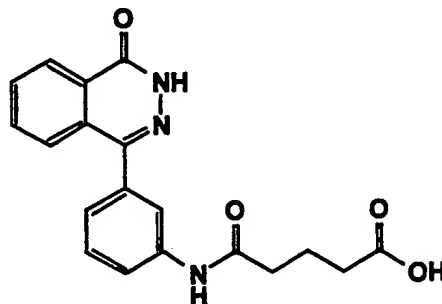


実施例 4 (2) で製造した化合物の代わりに実施例 4 (4) で製造した化合物を用いて、実施例 7 で示される方法と同様に操作し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R_f 0.22 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 10.19 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。

10 実施例 8

4 - (3 - (4 - カルボキシブチリルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン



- 実施例 6 (9) で製造した化合物 (100 mg) のメタノール (5.00 ml)
 15 懸濁液に室温で、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.410 ml) を滴下し、2 時

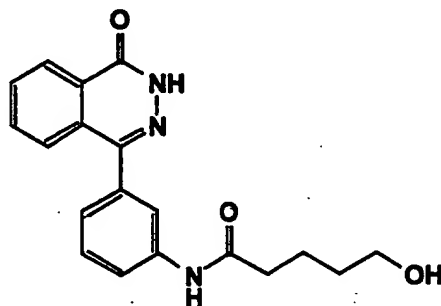
間攪拌した。反応混合物に2N塩酸(0.410m l)を加え、1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール-塩化メチレン-ヘキサンで再結晶後、減圧下乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物(96.0mg)を得た。

5 TLC : R f 0.30 (メタノール : クロロホルム = 2 : 8) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.83 (s, 1H), 12.06 (brs, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H)。

10 実施例 9

4 - (3 - (5 - ヒドロキシバレルルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン



実施例 6 (9) で製造した化合物 (100mg) のテトラヒドロフラン (5.00
15 ml) 懸濁液に、室温で水素化リチウムアルミニウム (10.4mg) を加え、2
時間攪拌後、さらに、水素化リチウムアルミニウム (10.4mg) を加え、1時
間攪拌した。反応混合物に水素化リチウムアルミニウム (3.0mg) を加え、
1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ろ過した。ろ液を濃縮した。残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 1 :
20 20 → 1 : 10) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (22.7mg) を

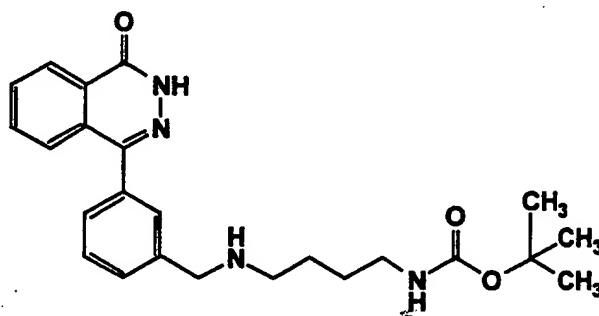
得た。

TLC : Rf 0.31 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.83 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H),
7.93-7.86 (m, 3H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz,
5 1H), 4.38 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64-
1.49 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H)。

実施例 10

4 - (3 - (4 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) ブチルアミノメチル)
10 フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



参考例 4 で製造した化合物 (250 mg) および 4 - (t-ブトキシカル
ボニルアミノ) ブチルアミン (188 mg) のテトラヒドロフラン (10 m
1) 懸濁液を 1 時間還流した。反応混合物を 0℃ まで冷却後、メタノール (1
15 0 ml) で希釈し、酢酸 (57 μ l) および水素化シアノホウ素ナトリウム
(63 mg) を加え、0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩攪拌
した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽
和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1
20 \rightarrow 10 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (314 mg) を

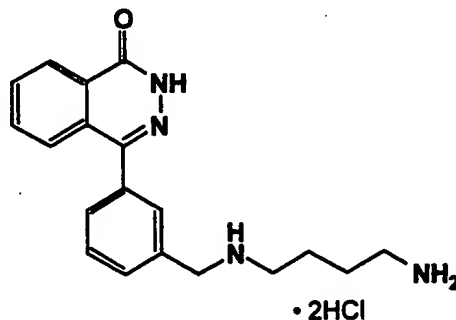
得た。

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6): δ 12.82 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 6.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 4H), 1.33 (s, 9H)。

実施例 11

4 - (3 - (4 - アミノブチルアミノメチル) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・2塩酸塩



10

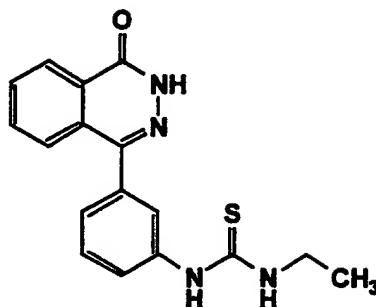
実施例 4 で製造した化合物の代わりに実施例 10 で製造した化合物を用いて、実施例 5 で示される方法と同様に操作し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 65 : 25 : 4) ;

NMR (DMSO- d_6): δ 12.91 (s, 1H), 9.40 (br-s, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.10-7.86 (m, 5H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.64-7.58 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.78-1.55 (m, 4H)。

20 実施例 12

4-(3-(3-エチル-2-チオウレイド)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



4-(3-アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オン (119mg)

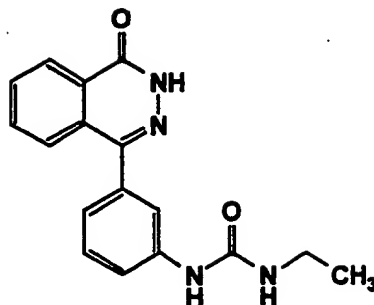
- 5 のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液にイソチオシアン酸エチル (44μl) を加えて、4時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した沈殿物をテトラヒドロフランおよびエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (61.0mg) を得た。

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール=9:1);

- 10 NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 9.60 (br-s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 12 (1)

- 15 4-(3-(3-エチルウレイド)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



イソチオシアン酸エチルの代わりにイソシアン酸エチルを用いて、実施例 12 で示される方法と同様に操作し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

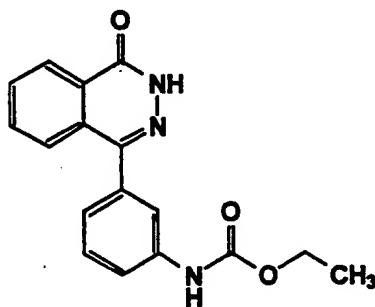
5 TLC : R_f 0.42 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14-3.05 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

実施例 13

4-(3-(エトキシカルボニルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



15 4-(3-アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オン (119 mg)

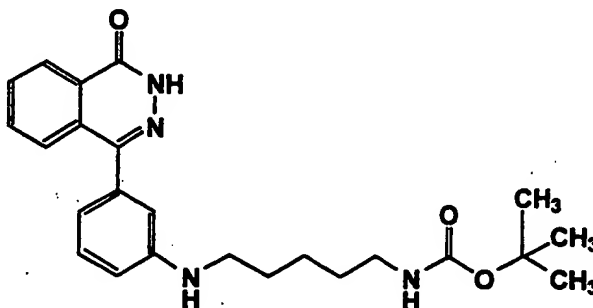
のピリジン (2 ml) 溶液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル (48 μ l) を加えて、2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (89.4mg) を得た。

5 TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.83 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

10 実施例 14

4 - (3 - (5 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) ペンチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



4 - (3-アミノフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン (200mg)
 15 および 1 - t-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシピペリジン (170mg, J. Org. Chem., 61, 4180 (1996) 参照) のジメチルホルムアミド (4ml) 溶液に酢酸 (98 μ l) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (358mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナ
 20 トリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

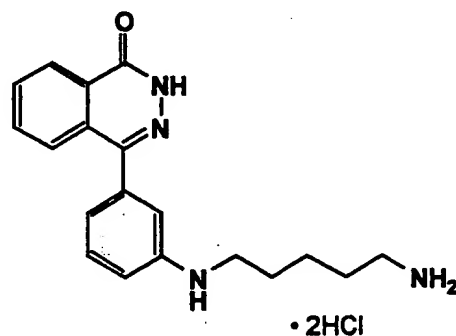
(塩化メチレン：酢酸エチル＝4：1)で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝1：2)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(106mg)を得た。

TLC：Rf 0.50(塩化メチレン：酢酸エチル＝1：2)；

5 NMR(DMSO- d_6)： δ 12.73 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.78-6.54 (m, 4H), 5.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.50-1.18 (m, 13H)。

実施例 15

10 4-(3-(5-アミノペンチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジーン
1-オン・2塩酸塩



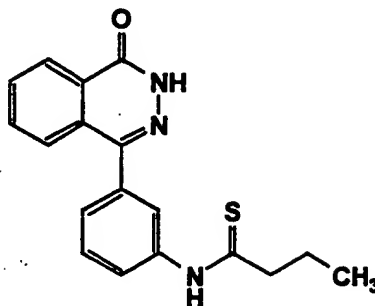
実施例 4 で製造した化合物の代わりに実施例 14 で製造した化合物を用いて、実施例 5 で示される方法と同様に操作し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

15 TLC：Rf 0.44(クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝65：25：4)；

NMR(DMSO- d_6)： δ 12.83 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.04-7.76 (m, 6H), 7.72 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.22-7.02 (m, 2H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (m, 2H),
20 1.70-1.50 (m, 4H), 1.46-1.34 (m, 2H)。

実施例 16

4 - (3 - (プロピルチオカルボニルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン



5

実施例 6 (3) で製造した化合物 (70.0m g) およびローソン試薬 (96.4m g) のジオキサン (3.00m l) 溶液を 3 時間還流した。反応混合物を冷却後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 1 : 2 0) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (6.1m g) を得た。

10

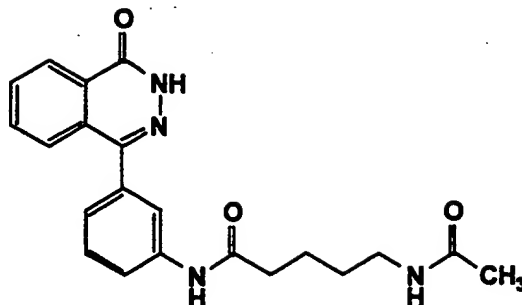
T L C : R f 0.24 (メタノール : クロロホルム = 1 : 2 0) ;

N M R (DMSO- d_6) : δ 12.87 (s, 1H), 11.66 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 4H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

15

実施例 17

4 - (3 - (5 - (アセチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン



5-tert-butoxycarbonylaminopentan-2-oneの代わりに5-アセチルアミノペンタン酸を用いて、実施例4で示される方法と同様に操作し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

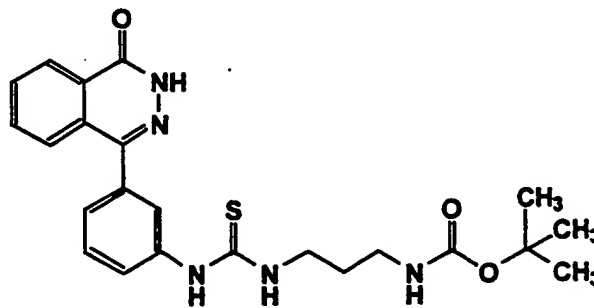
5 TLC: R_f 0.18 (メタノール:クロロホルム=1:9);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.83 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H)。

10

実施例18

4-(3-(3-(3-tert-butoxycarbonylaminopropyl)-2-チオウレイド)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



15 イソチオシアン酸エチルの代わりに、イソチオシアン酸-3-tert-ブトキ

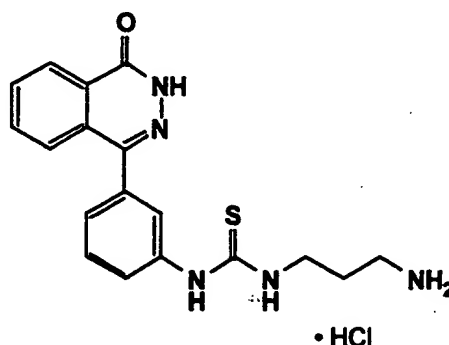
シカルボニルアミノプロピルを用いて、実施例 12 で示される方法と同様に操作し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 9.68 (br-s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.90-7.60 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。

実施例 19

4 - (3 - (3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - チオウレイド) フェニル)
10 - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



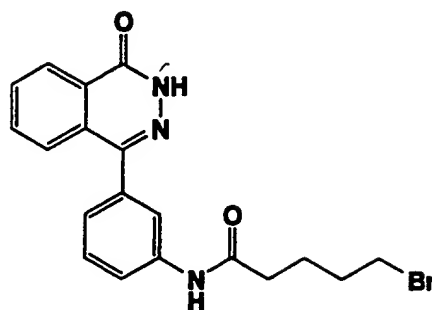
実施例 4 で製造した化合物の代わりに実施例 18 で製造した化合物を用いて、実施例 5 で示される方法と同様に操作し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

15 TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 65 : 25 : 4) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.18 (br-s, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.16-7.80 (m, 6H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 1.84 (m, 2H)。

実施例 20

4-(3-(5-ブロモバレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



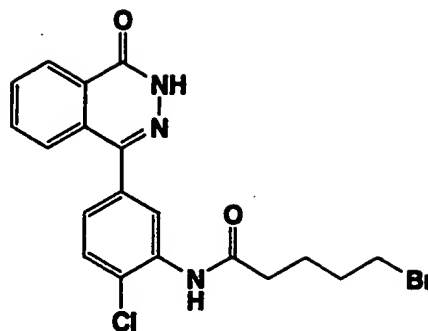
- 5 ピリジン (40.0m l) に溶解した 4-(3-アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オン (7.00 g) に、塩化メチレン (3.00m l) に溶解した 5-ブロモ吉草酸塩化物 (6.00m l) を氷冷下で加え、室温で 20 分撹拌した。反応混合物を濃縮後、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を混合溶媒 (エタノール：塩化メチレン=7：3) で加熱洗浄し、下記の物性値を有する本発明化合物 (8.21 g) を得た。

TLC : R_f 0.38 (塩化メチレン：メタノール=20：1) ;

- NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.69 (m, 5H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87-1.68 (m, 4H)。

実施例 20 (1)

4-(3-(5-ブロモバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン



4-(3-アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オンの代わりに4-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オンを用いて、実施例20で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する

5 本発明化合物を得た。

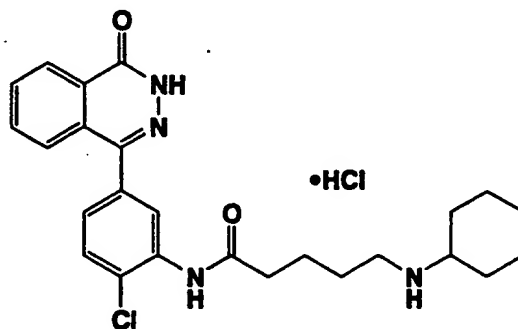
TLC: R_f 0.52 (塩化メチレン:メタノール=9:1)

NMR (DMSO-d₆): δ 12.90 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 3H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 3.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 4H)。

10

実施例21

4-(3-(5-シクロヘキシルアミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



実施例 20 (1) で製造した化合物 (200 mg) とシクロヘキシルアミン (3.00 ml) の混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣のメタノール (2.00 ml) 溶液に氷冷下で 4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 (1.00 ml) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をメタノール-ヘキサンで再結晶して以下の物性値を有する本発明化合物 (72.5 mg) を得た。

TLC : R_f = 0.70 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

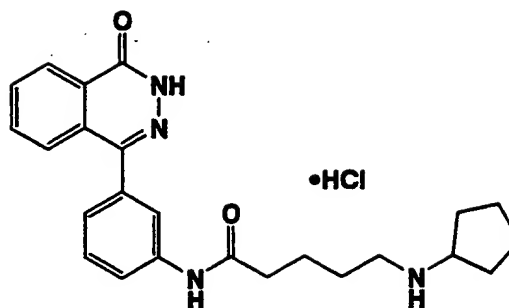
10 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.90 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.53 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 2.90 (brs, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 8H), 1.28-1.22 (m, 6H)。

15 実施例 21 (1) ~ 実施例 21 (97)

実施例 20 または実施例 20 (1) で製造した化合物または相当するハロゲン化物と、シクロヘキシルアミンに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 21 で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

20 実施例 21 (1)

4 - (3 - (5 - シクロペンチルアミノバレリルアミノ) フェニル) - 2 H
- フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

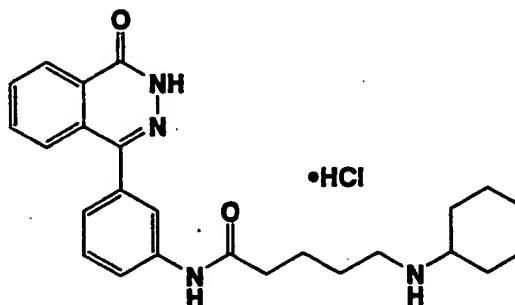


TLC : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.72 (brs, 2H), 8.37-8.30 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.60-3.33 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.02-1.28 (m, 12H)。

実施例 21 (2)

4 - (3 - (5 - シクロヘキシルアミノバレルイルアミノ) フェニル) - 2 H
10 - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



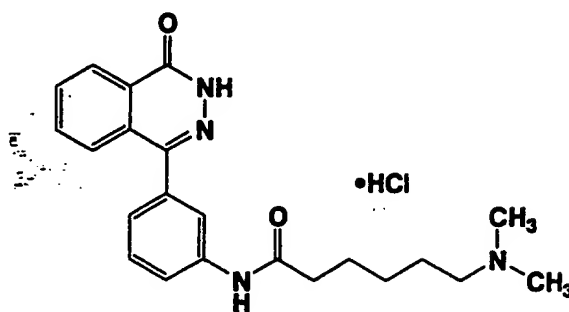
TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.59 (brs, 2H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.96-7.85 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.60-3.17 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.05-

1.95 (m, 2H), 1.77-1.47 (m, 6H), 1.35-0.99 (m, 6H)。

実施例 2 1 (3)

4 - (3 - (6 - ジメチルアミノヘキサノイルアミノ) フェニル) - 2 H -
5 フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

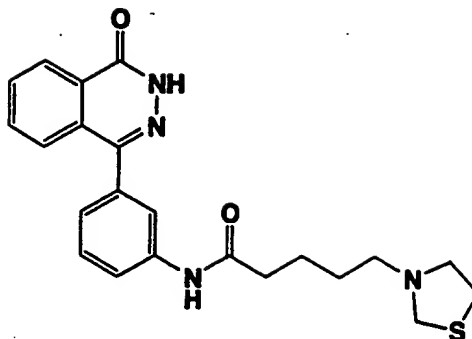


TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.97 (brs, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H),
10 1.72-1.52 (m, 4H), 1.39-1.22 (m, 2H)。

実施例 2 1 (4)

4 - (3 - (5 - (チアゾリジン - 3 - イル) バレリルアミノ) フェニル)
15 - 2 H - フタラジン - 1 - オン

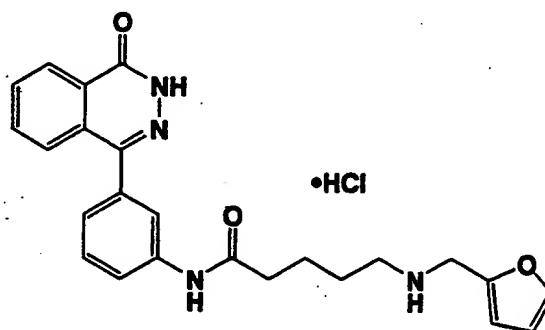


TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.83 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H),
 7.94-7.86 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz,
 5 1H), 3.99 (s, 2H), 2.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.36-2.26 (m,
 4H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H) .

実施例 21 (5)

4-(3-(5-(フラン-2-イルメチルアミノ)パレリルアミノ)フェ
 10 ニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



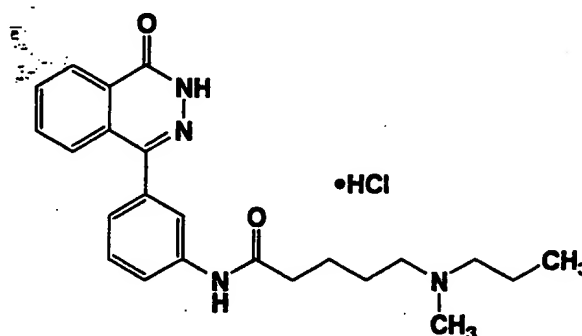
TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 2.8%アンモニア水 = 9 :
 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.37-9.20 (br, 2H),

8.35-8.30 (m, 1H), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.62-6.61 (m, 1H), 6.50-6.48 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.95-2.79 (br, 2H), 2.42-2.30 (br, 2H), 1.74-1.51 (br, 4H)。

5 実施例 21 (6)

4-(3-(5-(N-メチル-N-プロピルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

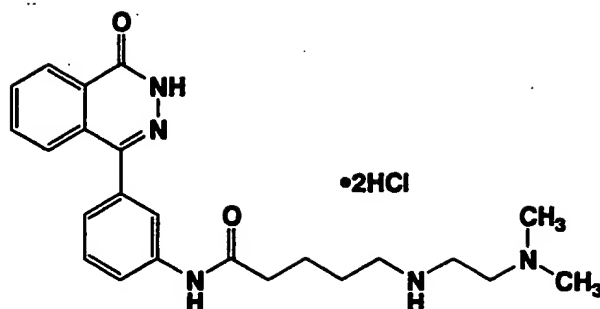


TLC: R_f 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:0.5) ;

10 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.98 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.65 (m, 6H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

15 実施例 21 (7)

4-(3-(5-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・2塩酸塩

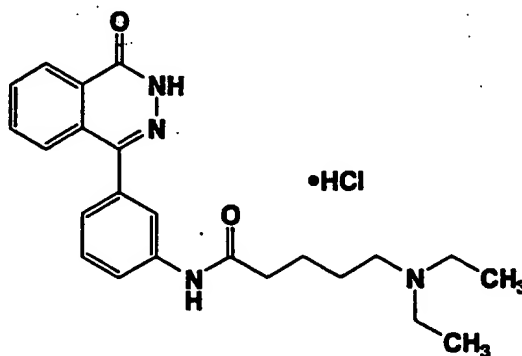


TLC : R f 0.10 (酢酸) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.72 (brs, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.19 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.98 (brs, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.39 (m, 2H), 1.67 (brs, 4H)。

実施例 21 (8)

4 - (3 - (5 - ジエチルアミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H - フタ
 ラジン - 1 - オン・塩酸塩



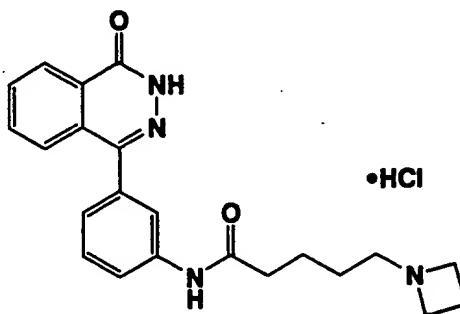
TLC : R f 0.17 (クロロホルム : メタノール : 2.8%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.15-9.99 (br, 1H),

8.35-8.30 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.08-2.99 (m, 6H), 2.44-2.32 (br, 2H), 1.77-1.48 (br, 4H),
1.18 (t, J=7.2 Hz, 6H).

5 実施例 21 (9)

4 - (3 - (5 - (アゼチジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル) -
2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

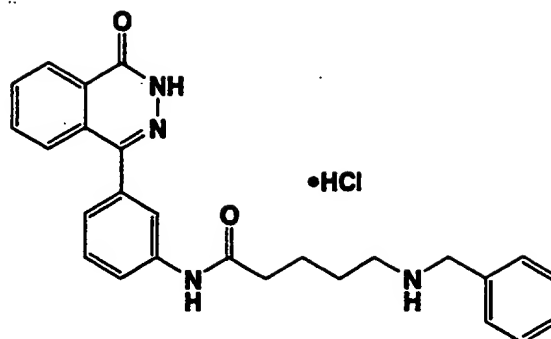


TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.21 (s, 2H), 8.36-8.31 (m, 1H),
7.94-7.86 (m, 3H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz,
1H), 4.10-3.86 (m, 4H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.50-2.16 (m, 4H), 1.68-1.44 (m, 4H).

実施例 21 (10)

15 4 - (3 - (5 - ベンジルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタ
ラジン-1-オン・塩酸塩

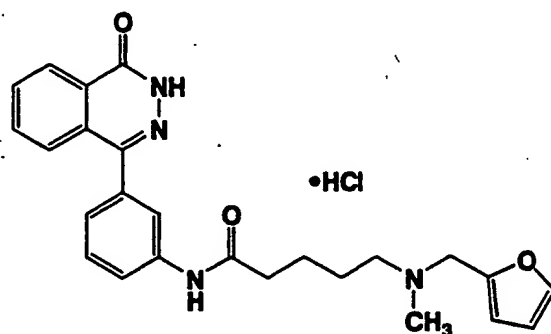


TLC: R_f 0.33 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=9:1:0.1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.33-9.11 (br, 2H),
 5 8.35-8.30 (m, 1H), 7.93-7.83 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.55-7.35 (m, 6H), 7.23
 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.98-2.79 (br, 2H), 2.36 (t, J = 7.0 Hz,
 2H), 1.79-1.52 (br, 4H).

実施例 21 (11)

- 10 4-(3-(5-(N-(フラン-2-イル)メチル-N-メチルアミノ)
 パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1);

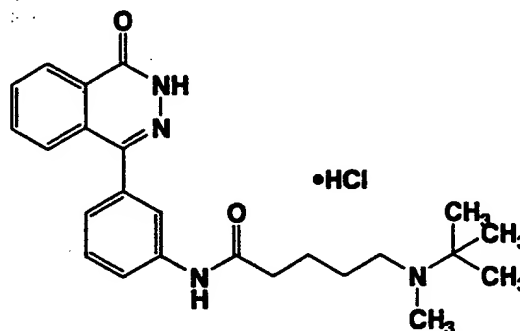
NMR (DMSO-d₆): δ 12.85 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.35-8.31 (m,

1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.55-6.53 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 3.14-2.90 (m, 2H), 2.65 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80-1.54 (m, 4H)。

5

実施例 2 1 (1 2)

4 - (3 - (5 - (N - t - ブチル - N - メチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



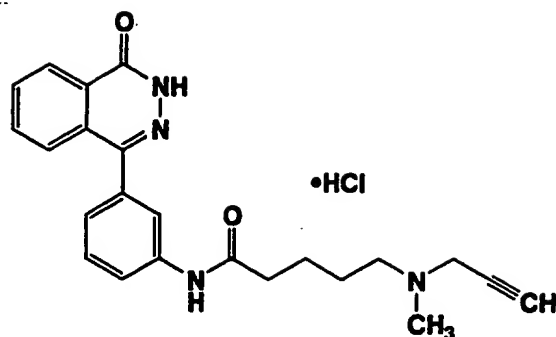
10 TLC : R f 0.20 (クロロホルム : メタノール : 2.8%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.88-9.69 (br, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 4H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz,

15 2H), 1.87-1.52 (br, 4H), 1.31 (s, 9H)。

実施例 2 1 (1 3)

4 - (3 - (5 - (N - メチル - N - 2 - プロピニルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

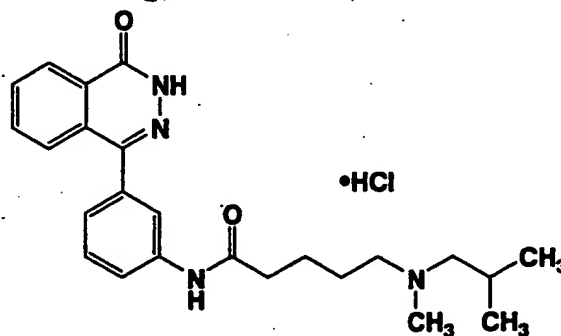


TLC : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.56 (brs, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H),
 5 4.09 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 1.65 (m, 4H).

実施例 21 (14)

4 - (3 - (5 - (N - イソブチル - N - メチルアミノ) パレリルアミノ)
 10 フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



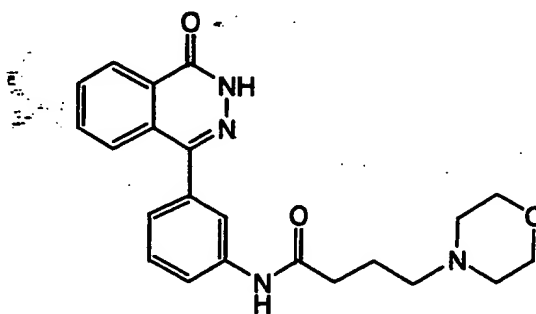
TLC : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.25 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J

= 7.8 Hz, 1H), 3.08-2.81 (m, 4H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 4H), 0.95-0.91 (m, 6H)。

実施例 21 (15)

- 5 4-(3-(4-モルホリノブチリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



塩酸塩：

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO) : δ 12.85 (s, 1H), 10.60 (brs, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H, overlapped with H₂O), 3.16-2.98 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 2H overlapped with DMSO), 2.06-1.94 (m, 2H)。

15

メタンスルホン酸塩：

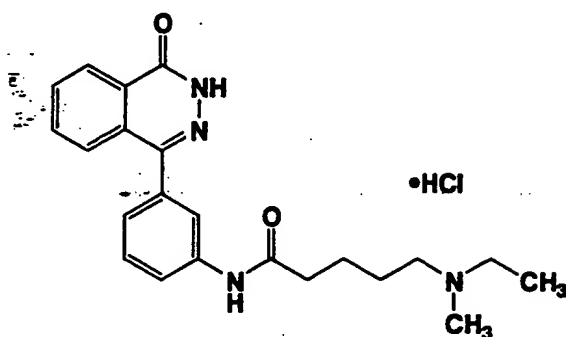
TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- NMR (DMSO-d₆, DMSO = 2.49ppm) : δ 12.85 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.68 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.47-
- 20

3.34 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 4H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H).

実施例 21 (16)

- 5 4-(3-(5-(N-エチル-N-メチルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

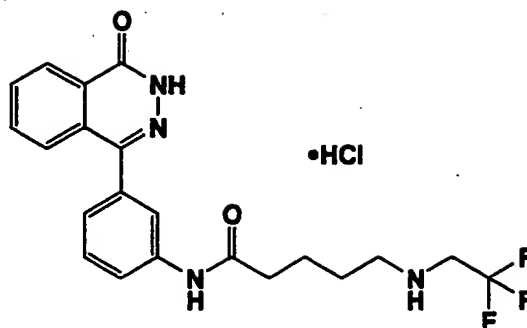


TLC: R_f 0.23 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1);

- NMR (DMSO-d₆): δ 12.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.93 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.18-2.92 (m, 4H), 2.67 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.76-1.56 (m, 4H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例 21 (17)

- 15 4-(3-(5-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

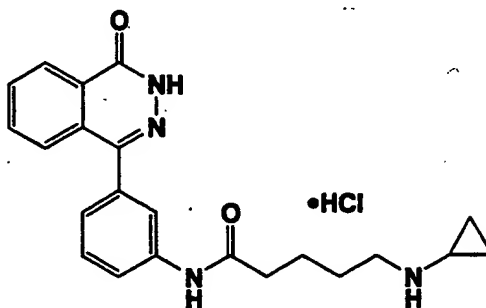


TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.71 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.78-1.58 (m, 4H).

実施例 21 (18)

4-(3-(5-シクロプロピルアミノパレリルアミノ)フェニル)-2H-
10 -フタラジン-1-オン・塩酸塩



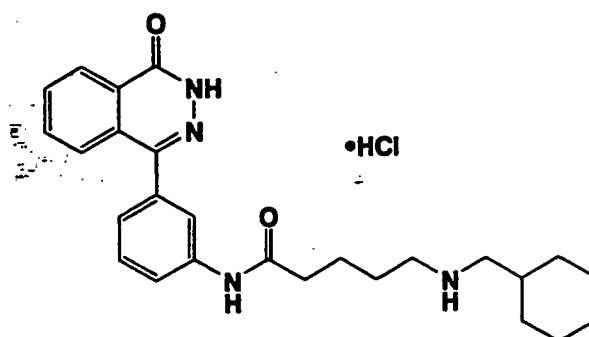
TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.5) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.07-8.94 (br, 2H), 8.35-8.30 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H),
15 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H),

1.72-1.58 (m, 4H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H)。

実施例 21 (19)

4- (3- (5- (シクロヘキシルメチルアミノ) パレリルアミノ) フェニ
5 ル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

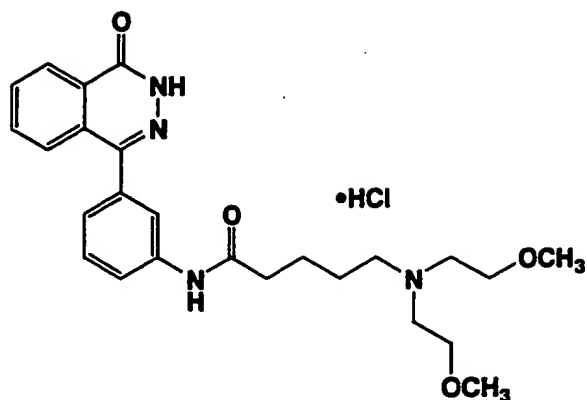


TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.60-8.47 (br, 2H),
8.36-8.30 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H),
10 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H),
1.78-1.50 (m, 10H), 1.25-1.00 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

実施例 21 (20)

4- (3- (5- (N, N-ビス (2-メトキシエチル) アミノ) パレリル
15 アミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

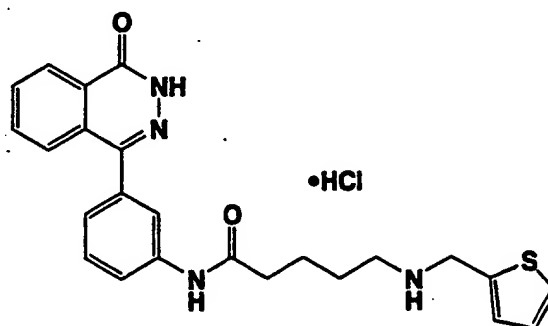


TLC : R_f 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.86 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.84 (brs, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.27 (s, 6H), 3.13 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.65 (m, 4H).

実施例 21 (21)

4 - (3 - (5 - (チオフェン - 2 - イルメチルアミノ) パレリルアミノ)
10 フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩



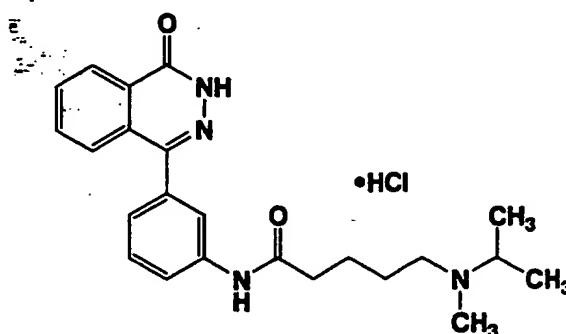
TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.04 (brs, 2H), 8.36-8.32

(m, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 5.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.65 (m, 4H)。

5 実施例 2 1 (2 2)

4 - (3 - (5 - (N - メチル - N - イソプロピルアミノ) パレリルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

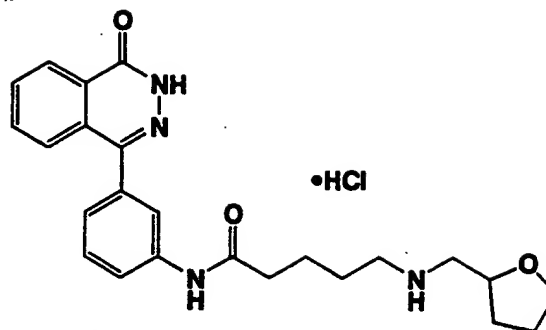


TLC : R f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

- 10 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.34 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

15 実施例 2 1 (2 3)

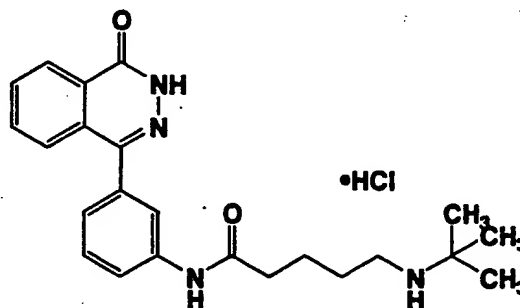
4 - (3 - (5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチルアミノ) パレリルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



TLC: R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.3) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.94-8.80 (br, 1H),
 8.72-8.58 (br, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46
 5 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H),
 3.72-3.64 (m, 1H), 3.08-2.80 (m, 4H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.05-1.48 (m, 8H).

実施例 21 (24)

4 - (3 - (5 - t-ブチルアミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フ
 10 タラジン-1-オン・塩酸塩

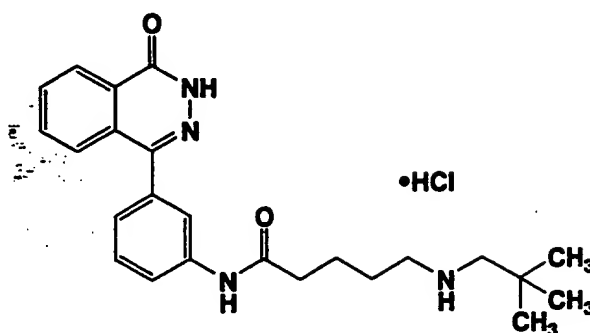


TLC: R_f 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.3) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.70-8.60 (br, 2H),
 8.36-8.31 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H),
 15 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H),

1.26 (s, 9H).

実施例 2 1 (2 5)

4 - (3 - (5 - ネオペンチルアミノパレリルアミノ) フェニル) - 2 H -
5 フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

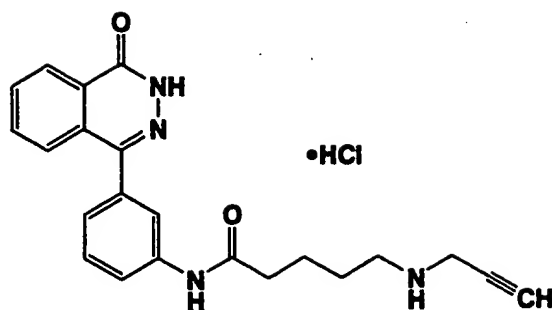


TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 8.26
(brs, 2H), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d,
10 J = 7.8 Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.72-1.62
(m, 4H), 0.96 (s, 9H).

実施例 2 1 (2 6)

4 - (3 - (5 - (2 - プロピニルアミノ) パレリルアミノ) フェニル) -
15 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

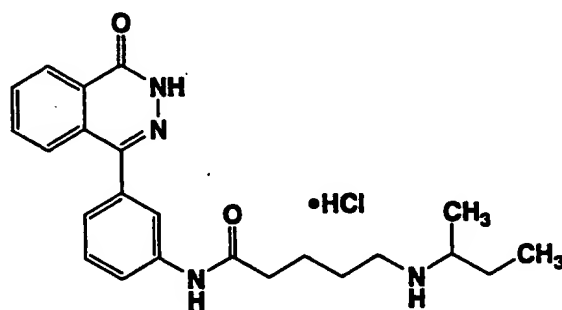


TLC: R_f 0.33 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=9:1:0.1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.46-9.24 (br, 2H), 8.35-8.30 (m, 1H), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92-3.79 (br, 2H), 3.68 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.04-2.96 (br, 2H), 2.43-2.31 (br, 2H), 1.79-1.50 (br, 4H).

実施例 21 (27)

10 4-(3-(5-sec-ブチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



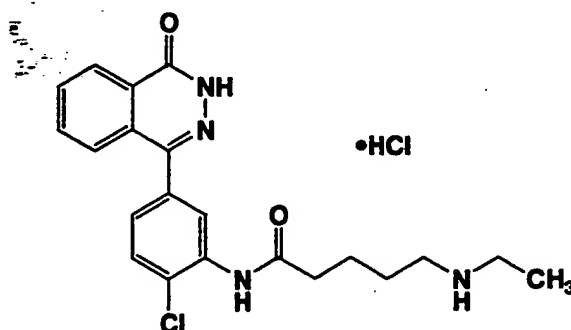
TLC: R_f 0.48 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=4:1:0.1);

15 NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.77-8.43 (br, 2H),

8.35-8.30 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.11-2.78 (br, 3H), 2.43-2.32 (br, 2H), 1.82-1.32 (m, 6H),
1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

5 実施例 21 (28)

4-(3-(5-エチルアミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-
2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

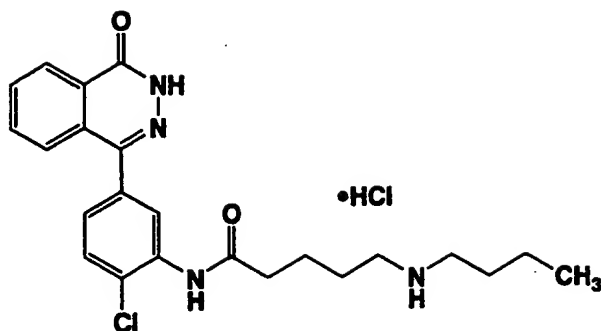


TLC: R_f 0.54 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1) ;

- 10 NMR (DMSO-d₆): δ 12.90 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.54 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

15 実施例 21 (29)

4-(3-(5-ブチルアミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-
2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



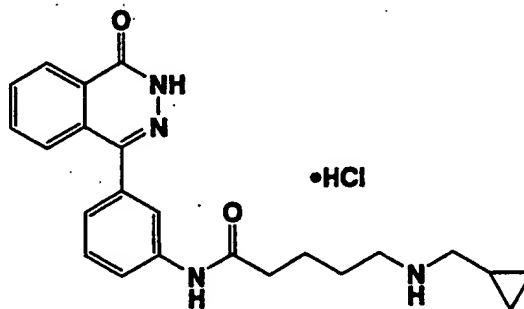
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (DMSO- d_6): δ 12.90 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.60 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 2.94-2.78 (m, 4H), 2.51-2.42 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 6H), 1.36-1.24 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

実施例 21 (30)

4-(3-(5-シクロプロピルメチルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)

10 -2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



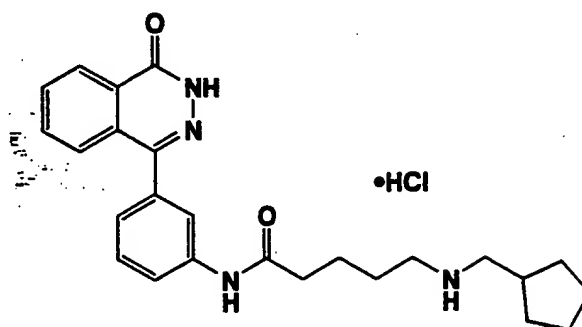
TLC: Rf 0.77 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:0.5);

NMR (DMSO- d_6): δ 12.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.67 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.65 (brs, 4H), 1.02 (m,

1H), 0.54 (m, 2H), 0.33 (m, 2H)。

実施例 2 1 (3 1)

4 - (3 - (5 - シクロペンチルメチルアミノバレリルアミノ) フェニル)
5 - 2 H - フタラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩

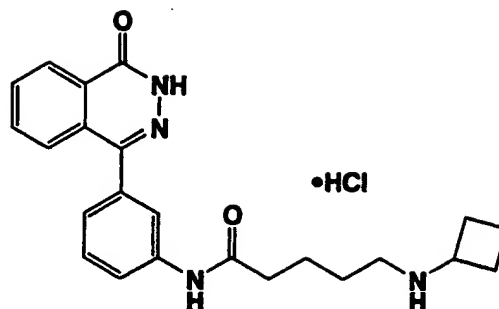


TLC : R f 0.59 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.55-8.43 (br, 2H),
8.36-8.31 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
10 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.94-2.77 (m, 4H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 1H),
1.80-1.40 (m, 10H), 1.26-1.13 (m, 2H)。

実施例 2 1 (3 2)

4 - (3 - (5 - シクロブチルアミノバレリルアミノ) フェニル) - 2 H -
15 フタラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩

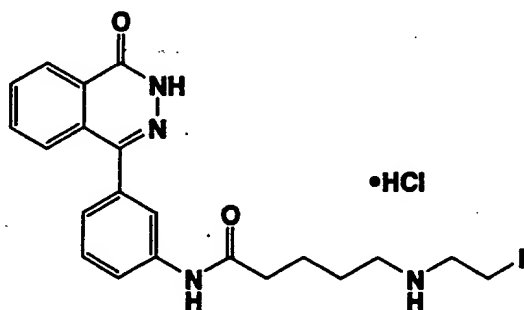


TLC : R f 0.59 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.01-8.86 (br, 2H),
 8.36-8.30 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
 5 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.70-3.50 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H),
 2.20-2.06 (m, 4H), 1.82-1.55 (m, 6H)。

実施例 21 (33)

4 - (3 - (5 - (2 - フルオロエチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル)
 10 - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



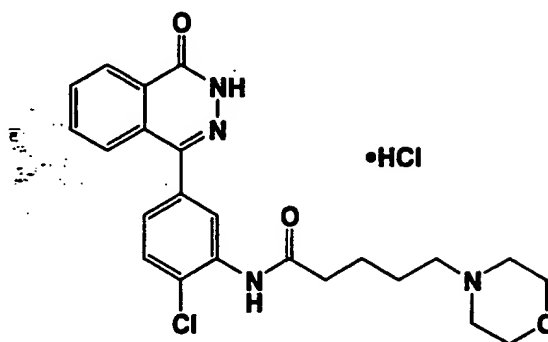
TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.99 (brs, 2H), 8.35-8.32
 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J
 15 = 9.3 Hz, 1H), 4.72 (dt, J = 46.8, 4.8 Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.02-2.90 (m,

2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 4H)。

実施例 2 1 (3 4)

4 - (3 - (5 - モルホリノバレリルアミノ) - 4 - クロロフェニル) - 2
5 H - フタラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩

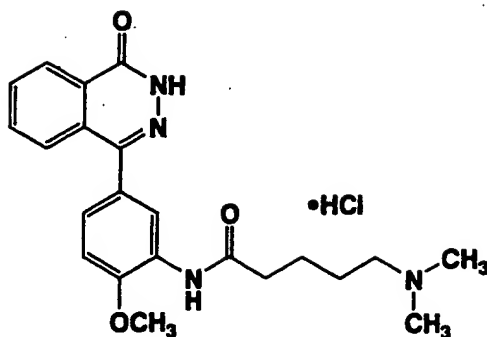


TLC : R f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90 (s, 1H), 10.41 (brs, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.38-8.31
(m, 1H), 7.96-7.86 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd,
10 J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 2H),
3.14-2.94 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 2H), 1.80-1.56 (m, 4H)。

実施例 2 1 (3 5)

4 - (3 - (5 - ジメチルアミノバレリルアミノ) - 4 - メトキシフェニル)
15 - 2 H - フタラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩

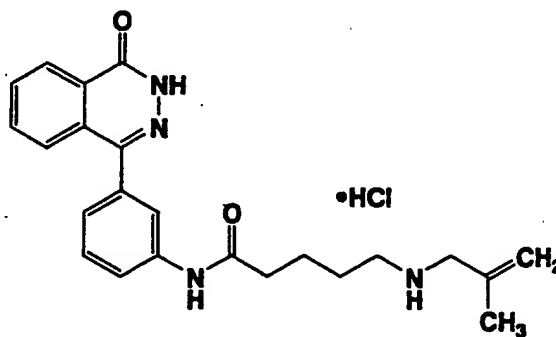


TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.78 (s, 1H), 10.20-10.03 (br, 1H), 9.30 (s, 1H),
 8.35-8.30 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94-7.83 (m, 2H), 7.80-7.73 (m, 1H),
 5 7.30 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.07-2.97 (m,
 2H), 2.70 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.74-1.50 (m, 4H)。

実施例 21 (36)

4 - (3 - (5 - (2 - メチル - 2 - プロペニルアミノ) バレリルアミノ)
 10 フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



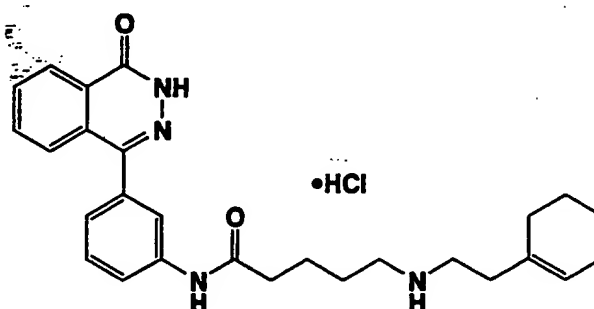
TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 :
 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.02-8.83 (br, 2H),

8.35-8.30 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H),
7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.61-3.37 (br, 2H), 2.94-2.88 (br, 2H),
2.43-2.32 (br, 2H), 1.77-1.65 (m, 7H)。

5 実施例 21 (37)

4-(3-(5-(2-(1-シクロヘキセン-1-イル)エチルアミノ)
バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

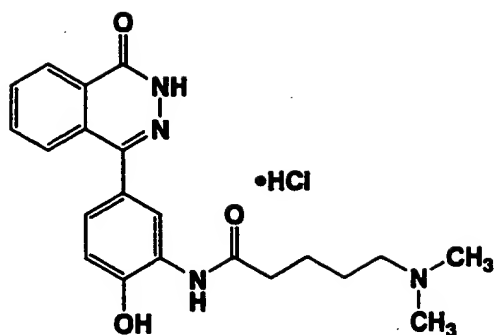


TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=9:
1:0.1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.91-12.76 (br, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.35-7.68 (m, 8H),
7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.47-5.39 (br, 1H), 2.97-2.74 (br,
4H), 2.43-2.10 (br, 4H), 1.99-1.79 (br, 4H), 1.74-1.48 (br, 8H)。

15 実施例 21 (38)

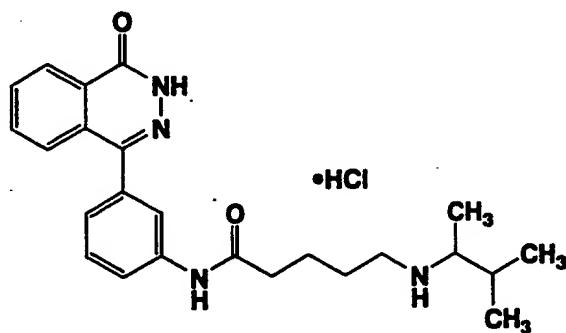
4-(3-(5-ジメチルアミノバレリルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



TLC: R_f 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 6 : 4 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.74 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.58-9.43 (br, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93-7.74 (m, 3H), 7.16 (dd, J =
 5 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.73 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 4H)。

実施例 21 (39)

4-(3-(5-(1,2-ジメチルプロピルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩
 10

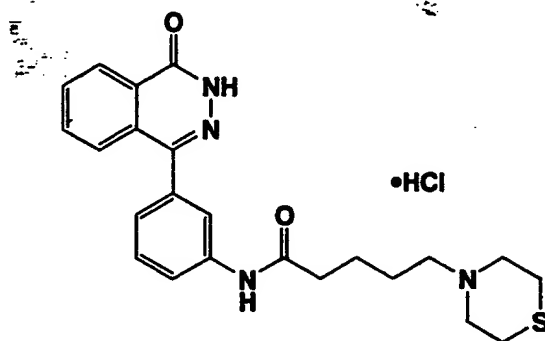


TLC: R_f 0.54 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz,

1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.06-2.92 (m, 3H), 2.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 8.7 Hz, 3H)。

5 実施例 21 (40)

4 - (3 - (5 - チオモルホリノバレリルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

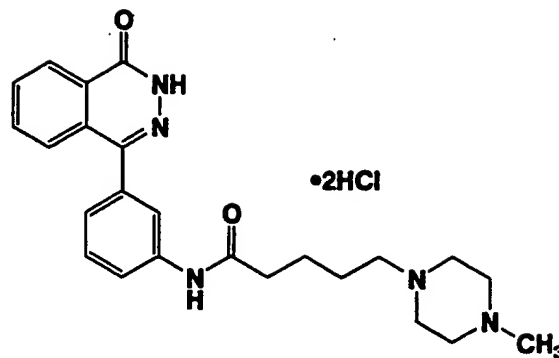


TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.75-10.52 (br, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.23-2.97 (m, 6H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.81-1.53 (m, 4H)。

15 実施例 21 (41)

4 - (3 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン・二塩酸塩

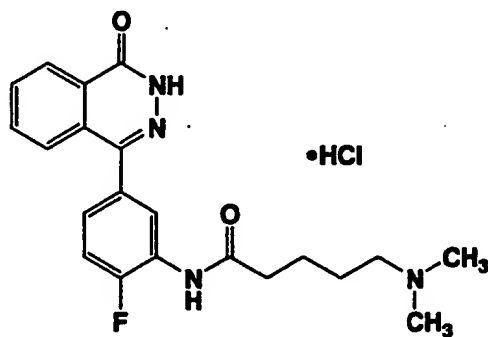


TLC : R_f 0.13 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 12.00-11.40 (br, 2H), 10.27 (s, 1H),
 5 8.35-8.30 (m, 1H), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.85-2.98 (br, 10H), 2.79 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H),
 1.83-1.52 (br, 4H)。

実施例 21 (42)

10 4-(3-(5-(ジメチルアミノ)バレリルアミノ)-4-フルオロフェニル)-
 -2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



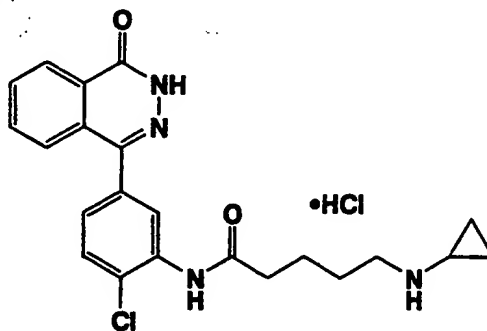
TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.86 (s, 1H), 10.10-9.95 (br, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.49-2.43 (m, 2H), 1.74-1.50 (m, 4H).

5

実施例 21 (43)

4-(3-(5-シクロプロピルアミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



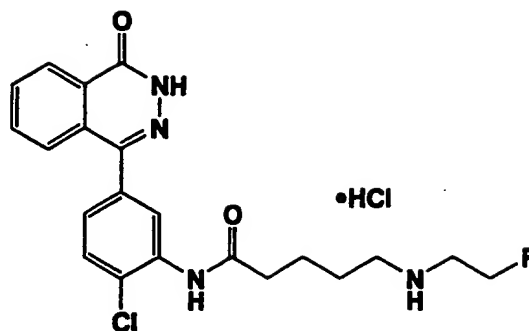
10 TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.73-8.57 (br, 2H), 8.37-8.31 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.76-1.56 (m, 4H), 0.85-0.65 (m, 4H).

15

実施例 21 (44)

4-(3-(5-(2-フルオロエチルアミノ)バレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

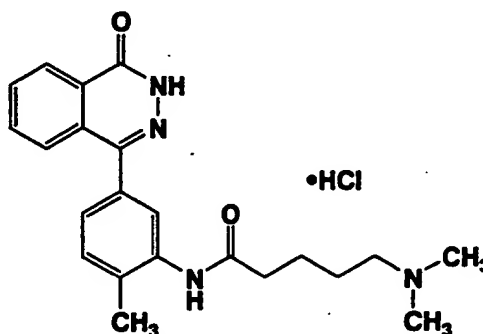


TLC : R_f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.90 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.97-8.84 (br, 2H), 8.37-8.31 (m, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 47.0, 4.5 Hz, 2H), 3.37-3.18 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H) .

実施例 21 (45)

10 4-(3-(5-(ジメチルアミノバレリルアミノ)-4-メチルフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



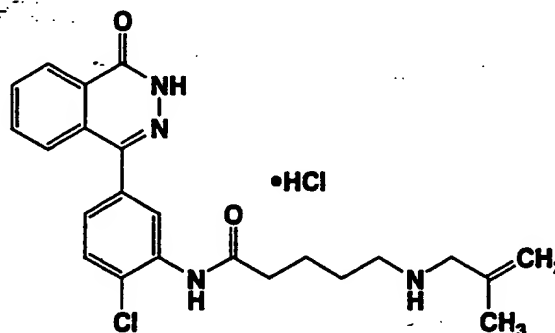
TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.82 (s, 1H), 10.25-10.06 (br, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.71 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.76-1.56 (m, 4H).

5

実施例 21 (46)

4-(3-(5-(2-メチル-2-プロペニルアミノ)パレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

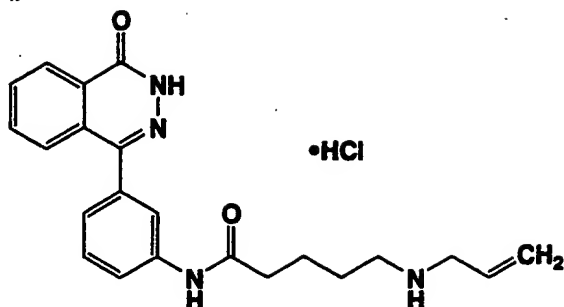


10 TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 2.8%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.80-8.67 (br, 2H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.77-1.58 (m, 4H).

実施例 21 (47)

4-(3-(5-(2-プロペニルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

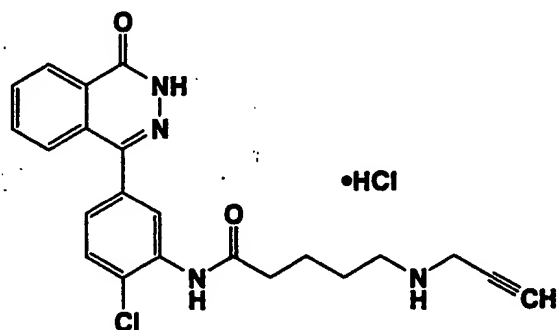


TLC : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.91 (brs, 2H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.93-7.85 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.95-5.82 (m, 1H), 5.44 (dd, J = 17.4, 1.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 4H).

実施例 21 (48)

- 10 4-(3-(5-(2-プロピニルアミノ)バレルルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



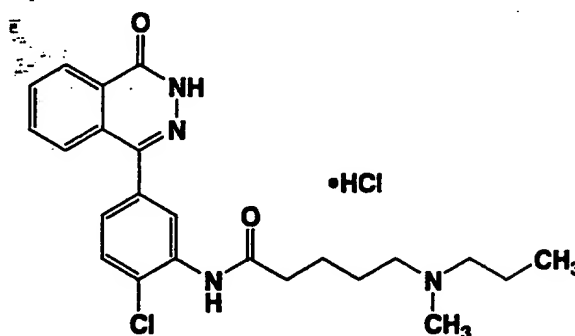
TLC : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

15 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.40-9.25 (br, 2H), 8.37-

8.30 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 3H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.69 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 4H).

5 実施例 21 (49)

4 - (3 - (5 - (N - メチル - N - プロピルアミノ) バレリルアミノ) -
4 - クロロフェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

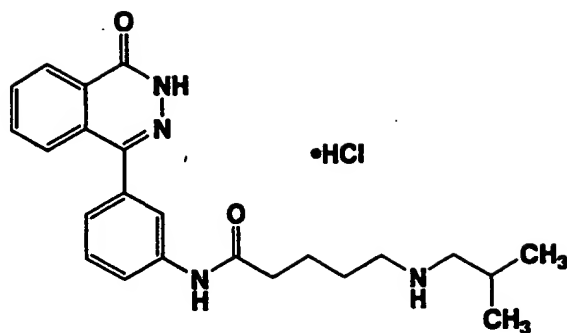


TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.90 (s, 1H), 10.01 (brs, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.48 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

15 実施例 21 (50)

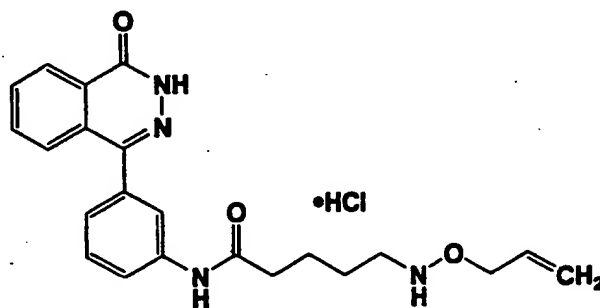
4 - (3 - (5 - イソブチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル - 2 H - フ
タラジン - 1 - オン・塩酸塩



TLC: R_f 0.70 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:0.5);
 NMR (DMSO-d₆): δ 12.85 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 3H), 7.89 (m,
 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.51-7.19 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.38 (m,
 5 2H), 1.65 (m, 5H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

実施例 21 (51)

4-(3-(5-(2-プロペニルオキシアミノ)パレリルアミノ)フェニ
 ル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



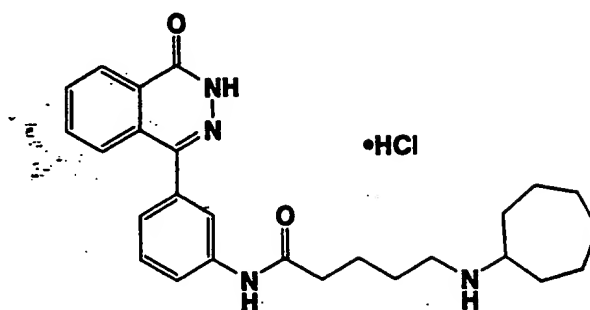
10

TLC: R_f 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1);
 NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 11.53 (brs, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.36-8.30
 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J
 = 7.8 Hz, 1H), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.40 (dd, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 10.2
 15 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.69-1.63

(m, 4H).

実施例 2 1 (5 2)

4- (3- (5-シクロヘプチルアミノパレリルアミノ) フェニル) - 2 H
5 -フタラジン-1-オン・塩酸塩



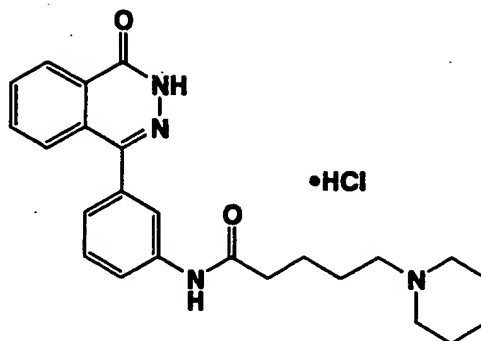
TLC : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.33 (m, 1H),
7.90 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.10 (m, 1H),

10 2.90 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.56 (m, 16H).

実施例 2 1 (5 3)

4- (3- (5- (ピペリジン-1-イル) パレリルアミノ) フェニル) -
2 H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

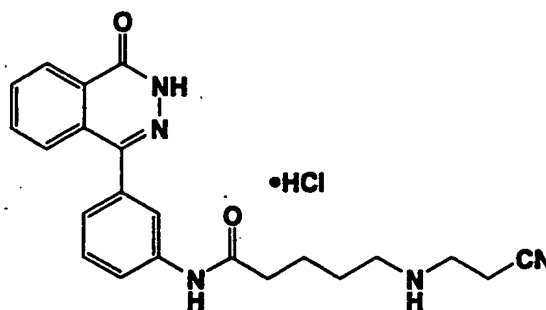


TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : -1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.73 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.58-3.34 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.84-1.55 (m, 9H), 1.44-1.26 (m, 1H) .

実施例 21 (54)

4 - (3 - (5 - (2 - シアノエチルアミノ) パレリルアミノ) フェニル)
 10 - 2 H - フタラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩



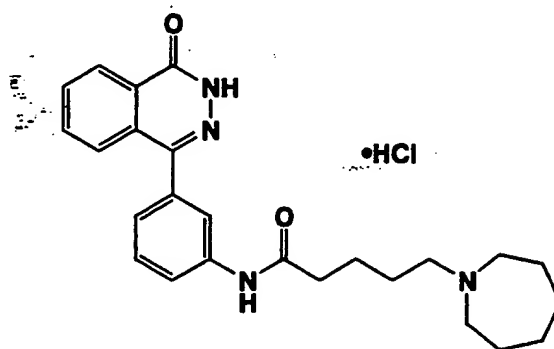
TLC : R f 0.45 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.24 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.73-7.72 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J

= 8.0 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.65 (s, 4H)。

実施例 2 1 (5 5)

- 5 4 - (3 - (5 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

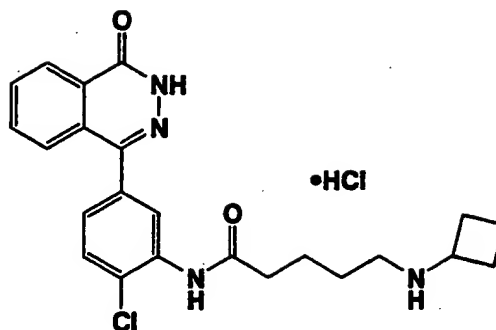


TLC : R_f 0.61 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

- NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.66 (brs, 1H), 8.35-8.32
 10 (m, 1H), 7.93-7.91 (m, 3H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J
 = 7.5 Hz, 1H), 3.09-3.05 (m, 6H), 2.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.78-1.55 (m, 12H)。

実施例 2 1 (5 6)

- 4 - (3 - (5 - シクロブチルアミノバレリルアミノ) - 4 - クロロフェニ
 15 ル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

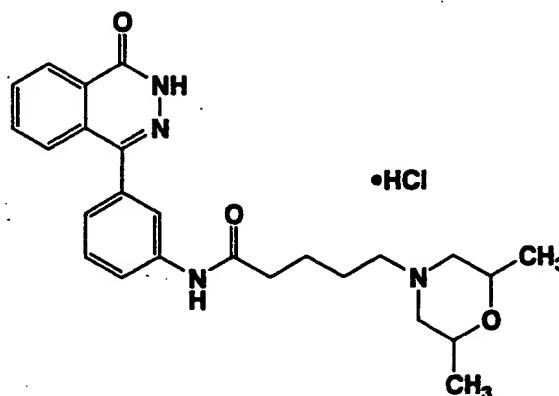


TLC: R_f 0.23 (塩化メチレン: メタノール = 5 : 1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.90 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.90 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 4H), 1.79-1.56 (m, 6H).

実施例 21 (57)

4-(3-(5-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



TLC: R_f 0.51, 0.70 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 = 8 : 1 : 1);

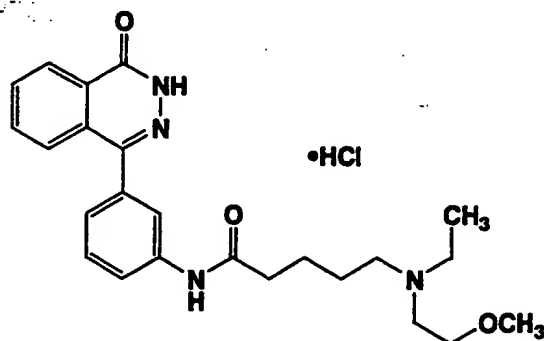
NMR (DMSO-d₆): δ 12.85 (s, 1H), 10.58 (brs, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.35-8.32

(m, 1H), 7.92-7.90 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.50-3.16 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.59 (t, J = 10.8 Hz, 2H 3/10), 2.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H 7/10), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H 3/10), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 6H 7/10), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H 3/10)。

5

実施例 21 (58)

4-(3-(5-(N-エチル-N-2-メトキシエチルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

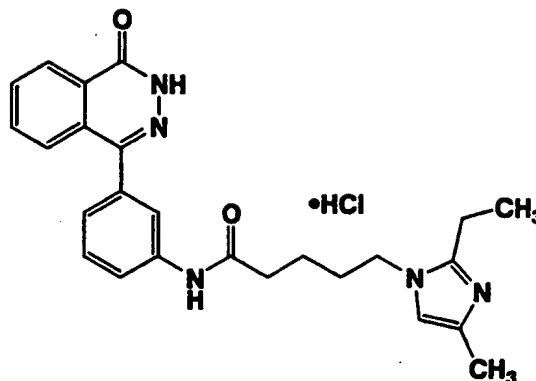


- 10 TLC : R f 0.50 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.62 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.64 (brs, 4H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

15

実施例 21 (59)

4-(3-(5-(2-エチル-4-メチルイミダゾール-1-イル)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

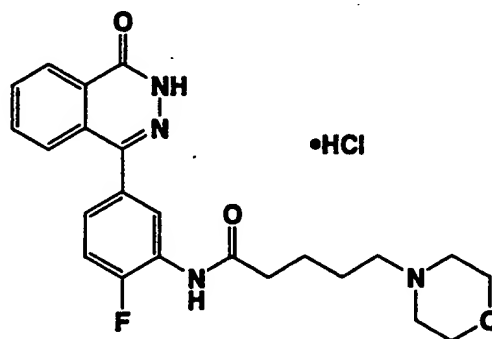


TLC : R_F 0.60 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H),
 7.89-7.88 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H),
 5 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.43-2.38 (m,
 2H), 2.21 (s, 3H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 21 (60)

4 - (3 - (5 - モルホリノバレリルアミノ) - 4 - フルオロフェニル) -
 10 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



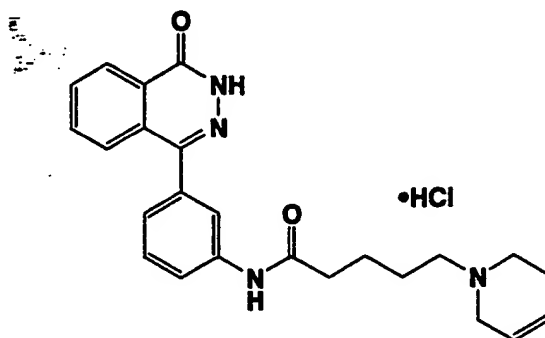
TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.86 (s, 1H), 10.38 (brs, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.36-8.31

(m, 1H), 8.15 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.42-3.27 (m, 2H), 3.14-2.93 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 4H)。

5 実施例 2 1 (6 1)

4-(3-(5-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



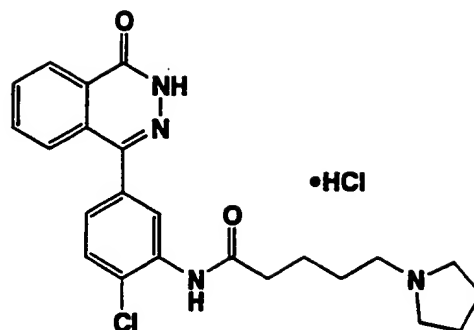
TLC: R_f 0.40 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

10 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.13 (brs, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.93-5.84 (m, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.59-3.32 (m, 2H), 3.14-2.98 (m, 3H), 2.52-2.35 (m, 3H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.80-1.54 (m, 4H)。

15

実施例 2 1 (6 2)

4-(3-(5-(ピロリジン-1-イル) バレリルアミノ) - 4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

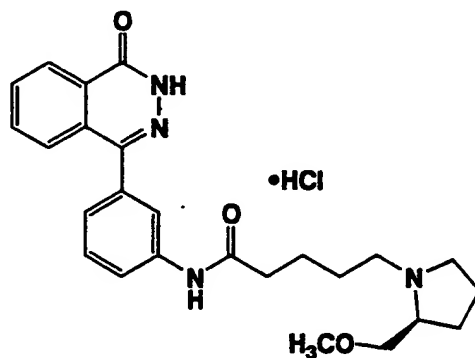


TLC : R f 0.58 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90 (s, 1H), 10.19 (brs, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 4H).

実施例 21 (63)

4-(3-(5-((2S)-2-メトキシメチルピロリジン-1-イル)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



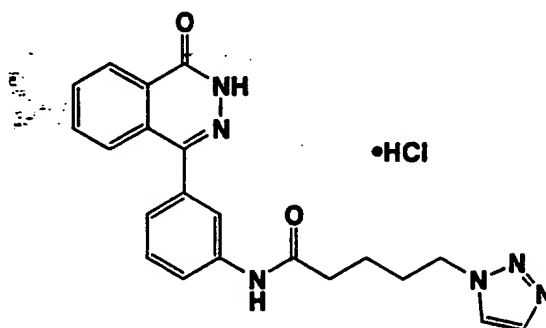
TLC : R f 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.89 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J

= 7.8 Hz, 1H), 3.68-3.29 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.13-1.63 (m, 8H).

実施例 21 (64)

- 5 4-(3-(5-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

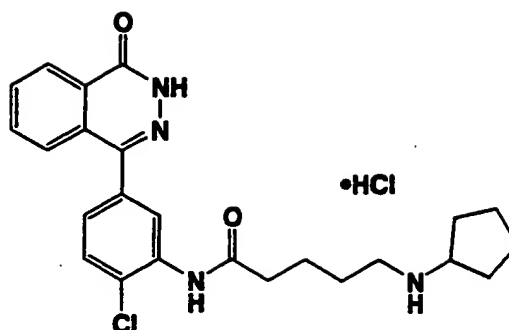


TLC: R_f 0.44 (塩化メチレン; メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.83 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H).

実施例 21 (65)

- 15 4-(3-(5-シクロペンチルアミノ) バレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

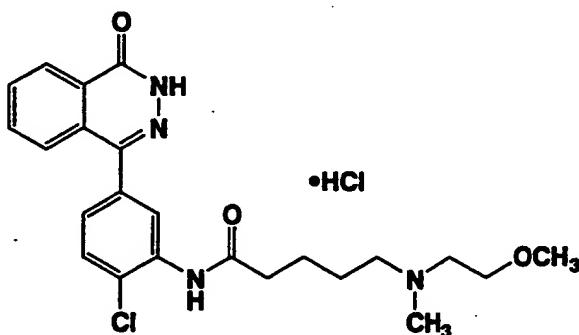


TLC: R_f 0.27 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.90 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.58 (brs, 2H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 3.40-3.39 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 10H).

実施例 21 (66)

4-(3-(5-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)パレリル
10 アミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



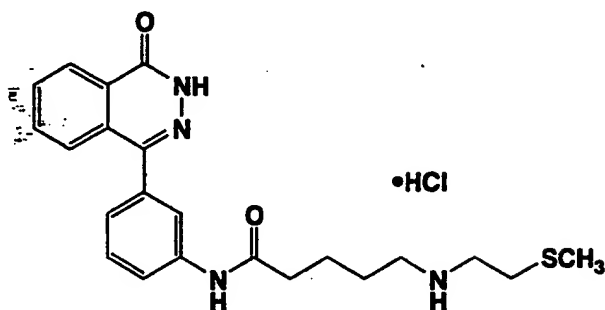
TLC: R_f 0.51 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.90 (s, 1H), 9.86 (brs, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H).

(m, 1H), 3.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.30-3.05 (m, 7H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.54-2.49 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 4H)。

実施例 21 (67)

- 5 4-(3-(5-(2-メチルチオエチルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

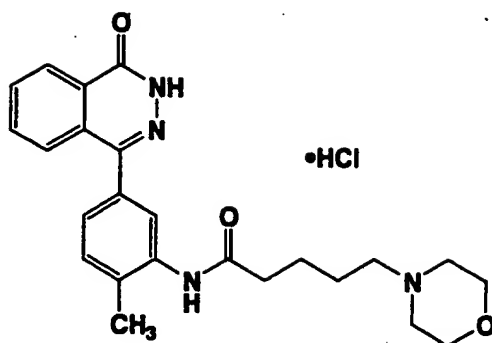


TLC: R_f 0.56 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=8:1:1)；

- NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.76 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.68-1.62 (m, 4H)。

実施例 21 (68)

- 15 4-(3-(5-モルホリノパレリルアミノ)-4-メチルフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

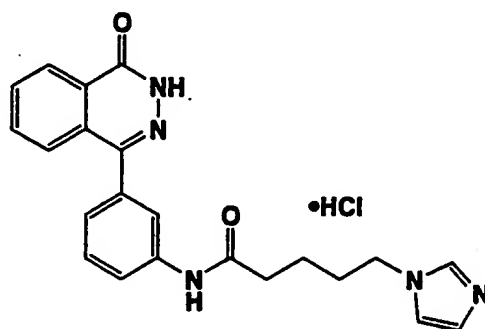


TLC : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.81 (s, 1H), 10.56-10.40 (br, 1H), 9.49 (s, 1H),
 5 8.35-8.30 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H),
 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.78-
 3.67 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.15-2.93 (m, 4H), 2.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30
 (s, 3H), 1.80-1.55 (m, 4H).

10 実施例 21 (69)

4-(3-(5-(イミダゾール-1-イル)パレリルアミノ)フェニル)-
 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



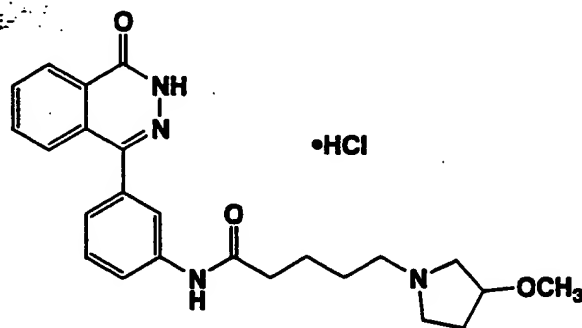
TLC : R f 0.36 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.38-8.32 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 3H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H).

5

実施例 21 (70)

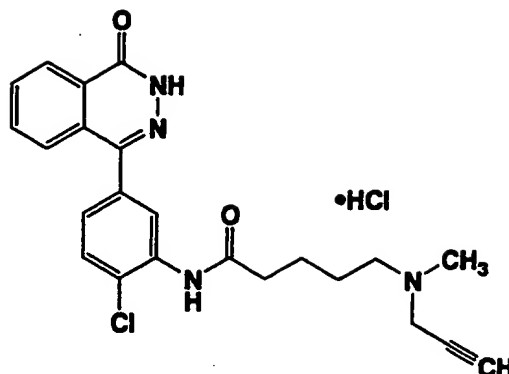
4-(3-(5-(3-メトキシピロリジン-1-イル) パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



- 10 TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.1) ;
 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.63 (brs, 1Hx1/2), 10.25 (s, 1Hx1/2), 10.22 (s, 1Hx1/2), 10.14 (brs, 1Hx1/2), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.38 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.25-1.91 (m, 2H),
 15 1.65 (m, 4H).

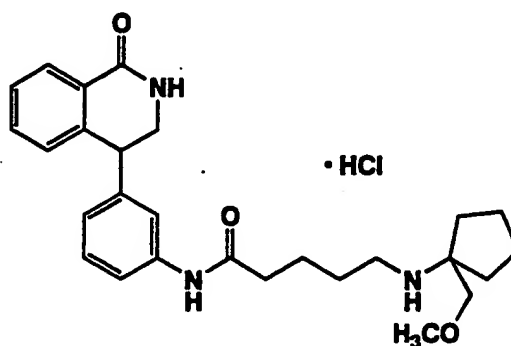
実施例 21 (71)

4-(3-(5-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノ) パレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90 (s, 1H), 11.03 (brs, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.54-2.44 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 4H).

4- (3- (5- (1-メトキシメチルシクロペンチルアミノ) パレリルアミノ) フェニル) -2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



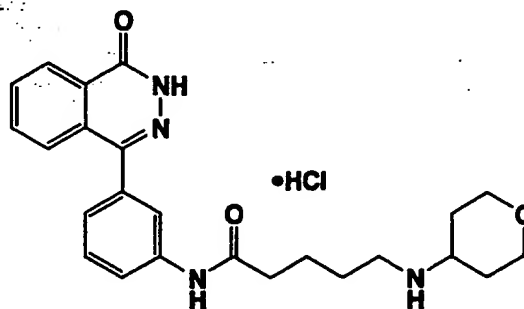
197

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.64-8.52 (br, 2H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.80-1.47 (m, 12H).

5

実施例 21 (73)

4-(3-(5-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

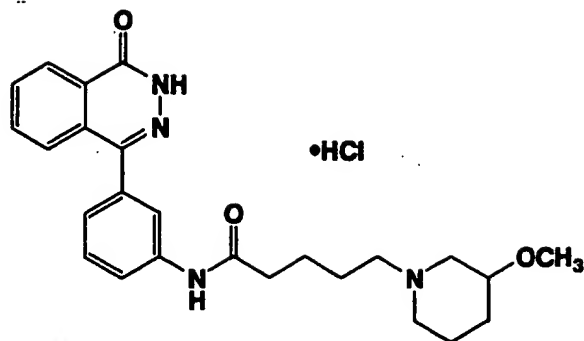


10 TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.92-8.77 (br, 2H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.38-3.14 (m, 3H), 2.99-2.83 (m, 2H),
 15 2.45-2.34 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.77-1.48 (m, 6H).

実施例 21 (74)

4-(3-(5-(3-メトキシピペリジン-1-イル)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

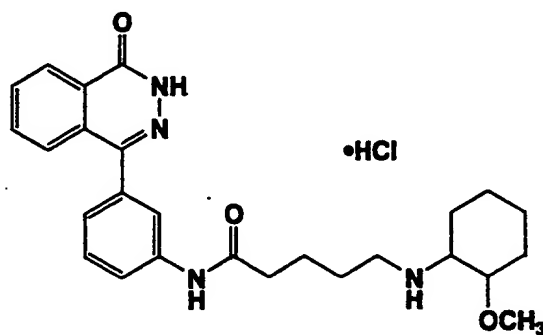


TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.58 (brs, 1Hx1/2), 10.34 (s, 1Hx1/2),
10.29 (s, 1Hx1/2), 9.12 (brs, 1Hx1/2), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 3H),
7.75-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.66-3.03 (m,
7H), 3.28 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.09-1.50 (m, 8H).

実施例 21 (75)

4-(3-(5-(2-メトキシシクロヘキシルアミノ)パレリルアミノ)
10 フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



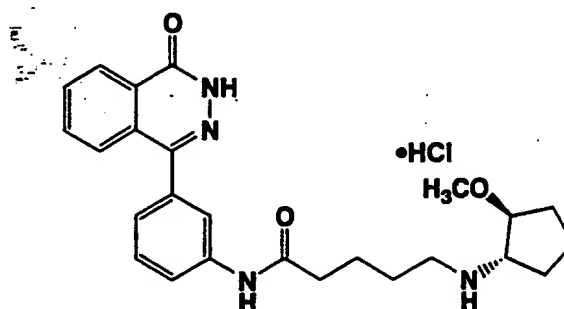
TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 :
1 : 0.2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.93-8.76 (br, 1H),

8.48-8.31 (m, 2H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.23-2.02 (m, 2H), 1.80-0.95 (m, 10H)。

5 実施例 21 (76)

4-(3-(5-((1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

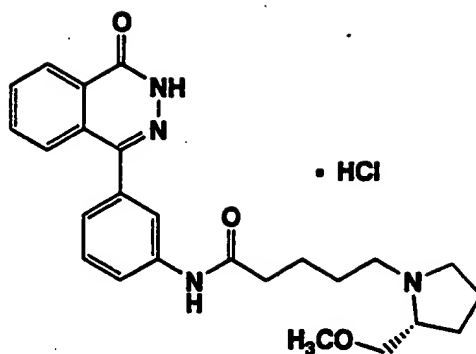


TLC: R_f 0.68 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.89 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.03-2.86 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 2H), 1.76-1.49 (m, 8H)。

15 実施例 21 (77)

4-(3-(5-((2R)-2-メトキシメチルピロリジン-1-イル)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

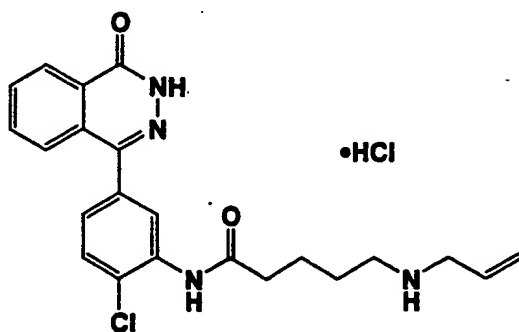


TLC : R f . 0.64 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1)

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.69-3.23 (m, 8H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.13-1.66 (m, 8H).

実施例 21 (78)

4 - (3 - (5 - (2-プロベニルアミノ) バレリルアミノ) - 4-クロロ
 10 フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



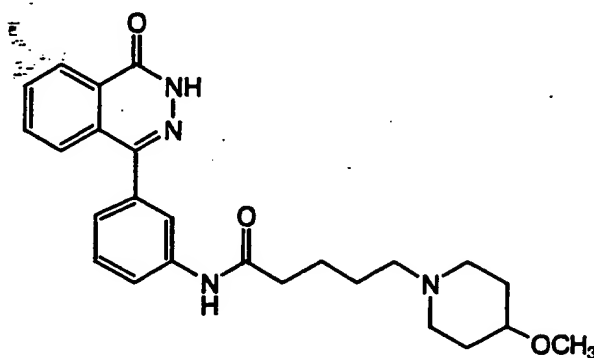
TLC : R f . 0.77 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.81 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J =

8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.94-5.81 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.52-2.40 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H)。

5 実施例 21 (79)

4 - (3 - (5 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) パレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン - 1 - オン



塩酸塩：

- 10 TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 and 10.22 (s, 1H), 9.94 (brs, 1H),
 8.36-8.31 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H),
 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.55-3.22 (m, 6H, overlapped with H₂O), 3.08-2.82 (m,
 4H), 2.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.78-1.52 (m,
 15 5H)。

1 / 2 硫酸塩：

TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.54-3.20 (m, 6H, overlapped H_2O), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.74-2.32 (m, 5H, overlapped DMSO), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.67-1.46 (m, 5H).

5

p-トルエンスルホン酸塩 :

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

10 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.02-8.85 (br, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.60-3.20 (m, 6H, overlapped H_2O), 3.12-2.83 (m, 4H), 2.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.84-1.40 (m, 6H).

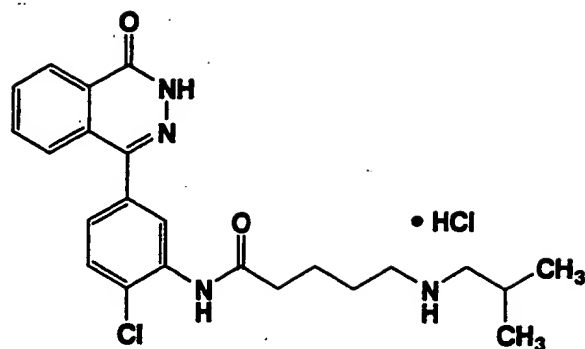
15 メタンスルホン酸塩 :

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

20 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.10-8.92 (br, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.57-3.23 (m, 6H, overlapped H_2O), 3.12-2.84 (m, 4H), 2.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.85-1.42 (m, 6H).

実施例 21 (80)

25 4-(3-(5-イソブチルアミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

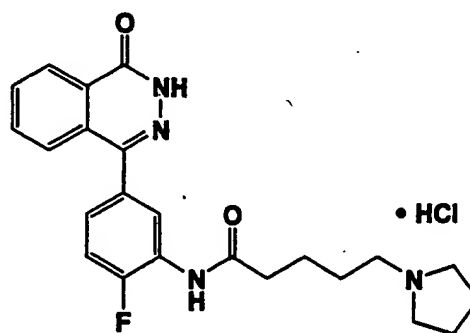


TLC: R_f 0.69 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=8:1:1)

NMR (DMSO-d₆): δ 12.90 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.72 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 4H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

実施例 21 (81)

4-(3-(5-(ピロリジン-1-イル)バレルルアミノ)-4-フルオ
10 ロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



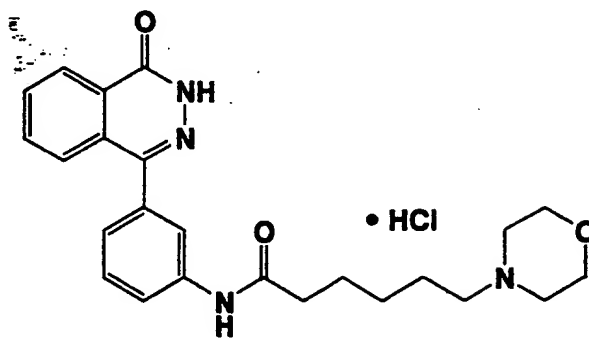
TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=9:1:0.2);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.86 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.93-9.72 (br, 1H), 8.36-

8.30 (m, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.05-1.55 (m, 8H)。

5 実施例 2 1 (8 2)

4 - (3 - (6 - モルホリノヘキサノイルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

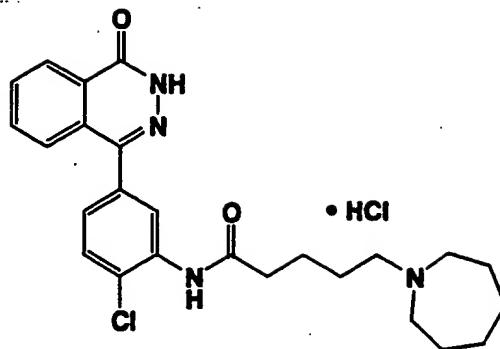


TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 8 : 2) ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.48 (brs, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95-3.69 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 4H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.60 (m, 4H), 1.35-1.30 (m, 2H)。

15 実施例 2 1 (8 3)

4 - (3 - (5 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) バレリルアミノ) - 4 - クロロフェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

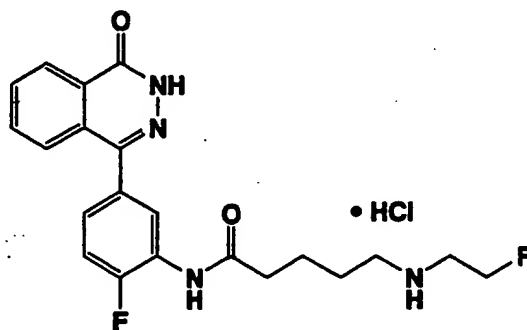


TLC : R f 0.65 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90 (s, 1H), 10.04 (brs, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 4H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 12H).

実施例 21 (84)

4 - (3 - (5 - (2 - フルオロエチルアミノ) バレリルアミノ) - 4 - フルオロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

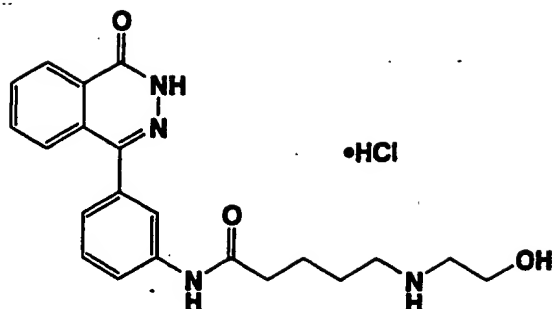
NMR (DMSO- d_6) : δ 12.86 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.10-8.90 (br, 2H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.47-7.33

实施例 21 (85)

- O=C1C(=NN=C1c2ccc(Cl)cc2NC(=O)CCCCCN3CCCCC3)C4=CC=CC=C4.Cl

10 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.90-8.75 (br, 2H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 3H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.40-3.15 (m, 3H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.75-1.48 (m, 6H).

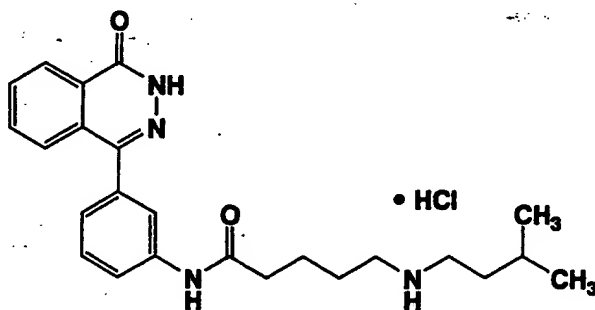
- 4-(3-(5-(2-ヒドロキシエチルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1);
 NMR (DMSO-d₆): δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.63 (brs, 2H), 8.37-8.30
 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26-7.22
 5 (m, 1H), 5.18 (brs, 1H), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.38 (t, J =
 6.3 Hz, 2H), 1.74-1.56 (m, 4H).

実施例 21 (87)

4-(3-(5-(3-メチルブチルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)
 10 -2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

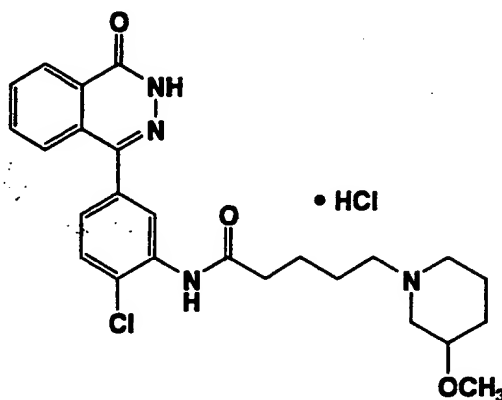


TLC R_f 0.81 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:1:1);
 NMR (DMSO-d₆): δ 12.85 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.64 (brs, 2H), 8.35-8.32
 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J
 15 = 7.8 Hz, 1H), 2.96-2.80 (m, 4H), 2.44-2.34 (m, 2H), 1.68-1.44 (m, 7H), 0.87 (d,

$J = 6.3 \text{ Hz, 6H}$).

実施例 21 (88)

4 - (3 - (5 - (3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) バレリルアミノ)
5 - 4 - クロロフェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

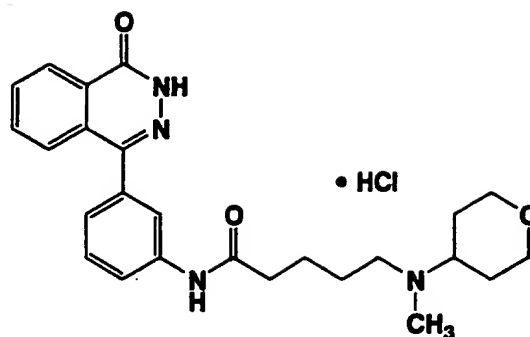


TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1)

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90 (s, 1H), 10.22 (brs, 1Hx1/2), 9.72 (s, 1H), 9.06 (brs, 1Hx1/2), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.42 (d, 10 $J = 7.8 \text{ Hz, 1H}$), 3.67 (brs, 1H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.15-2.98 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.00-1.40 (m, 8H).

実施例 21 (89)

4 - (3 - (5 - (N - メチル - N - テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミ
15 ノバレリルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

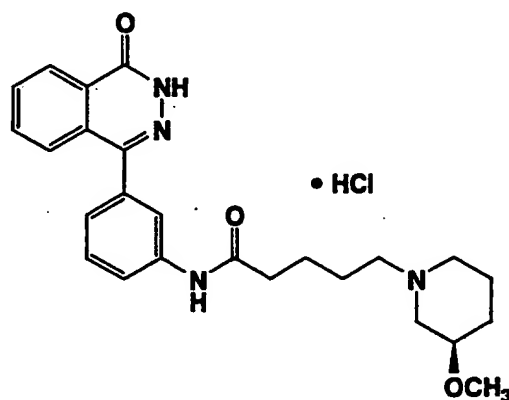


TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.04 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.40-3.24 (m, 4H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.66 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.46-2.36 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 6H).

実施例 21 (9.0)

4-(3-(5-((3R)-3-メトキシピペリジン-1-イル)パレリ
10 ルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



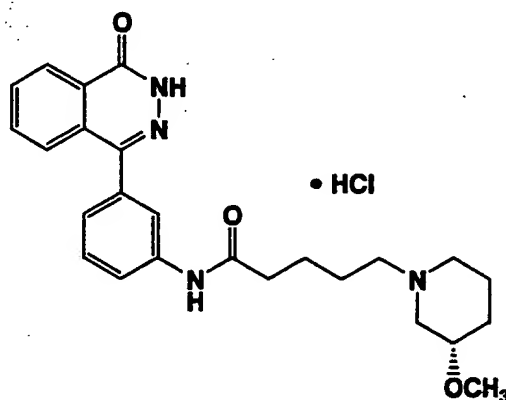
TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 2.8%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.86 (s, 1H), 10.45-10.22 (m, 1.5H), 9.19-8.93 (m, 0.5H), 8.39-8.30 (m, 1H), 7.96-7.85 (m, 3H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.72-3.22 (m, 6H), 3.15-2.56 (m, 4H), 2.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.18-1.10 (m, 8H).

5

実施例 2 1 (9 1)

4 - (3 - (5 - ((3 S) - 3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) バレリル
ルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



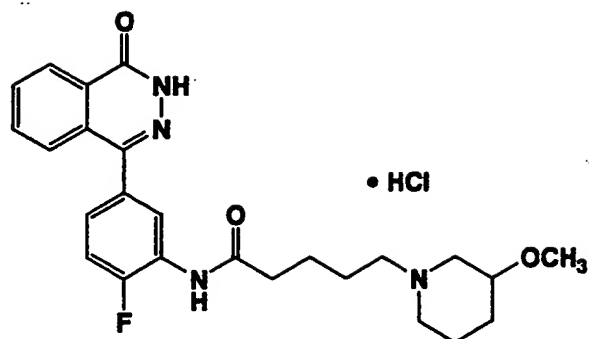
10 TLC : R_f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 2.8% アンモニア水 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.37-10.24 (br, 1/2H), 10.26 and 10.24 (s, 1H), 9.14-8.97 (br, 1/2H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.70-1.10 (m, 17H), 3.28 (s, 3H).

15

実施例 2 1 (9 2)

4 - (3 - (5 - (3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) バレリルアミノ) - 4 - フルオロフェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

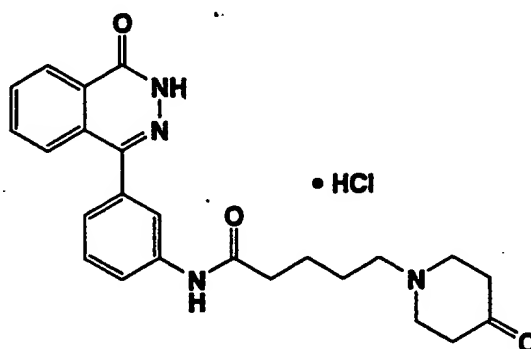


TLC: Rf. 0.43 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=9:1:0.2);

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.86 (s, 1H), 10.45-10.29 (br, 1/2H), 9.95 (s, 1H),
5 9.16-8.98 (br, 1/2H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H),
7.74-7.67 (m, 1H), 7.47-7.32 (m, 2H), 3.70-1.10 (m, 17H), 3.28 (s, 3H).

实施例 21 (93)

4-(3-(5-(ピペリジン-4-オン-1-イル)バレルルアミノ)フ
10 エニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



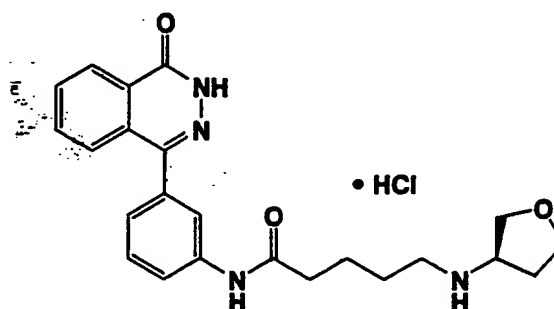
TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 11.04 (brs, 1Hx1/2), 10.25 (s, 1H), 10.17 (brs, 1Hx1/2), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J

= 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.66-2.87 (m, 6H), 2.44-2.37 (m, 4H), 1.94-1.60 (m, 6H).

実施例 21 (94)

- 5 4-(3-(5-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)パレルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



$[\alpha]_D = +5.10^\circ$ ($c = 0.95$, メタノール);

TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=9:

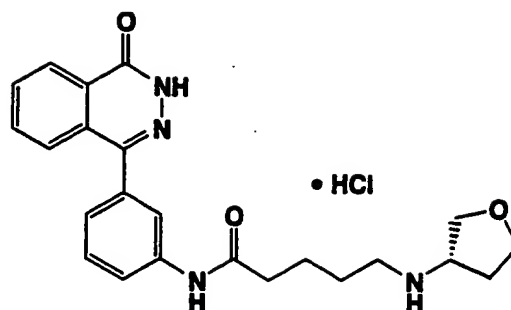
- 10 1:0.2);

NMR (DMSO- d_6): δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.98-8.83 (br, 2H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.92-3.57 (m, 5H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 4H).

- 15

実施例 21 (95)

4-(3-(5-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)パレルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



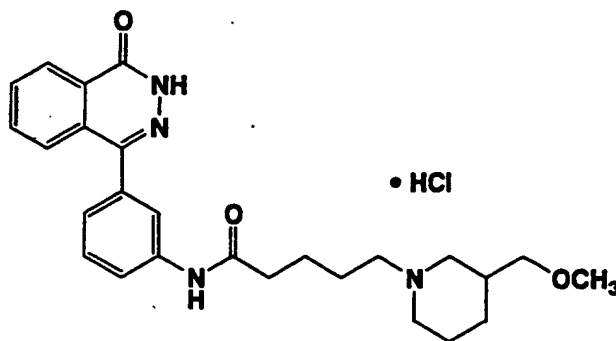
$[\alpha]_D = -4.83^\circ$ ($c = 1.03$, メタノール);

TLC: R_f 0.39 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 9:1:0.2);

5 NMR (DMSO- d_6): δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.98-8.83 (br, 2H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.92-3.57 (m, 5H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 4H).

10 実施例 21 (96)

4-(3-(5-(3-メトキシメチルピペリジン-1-イル)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



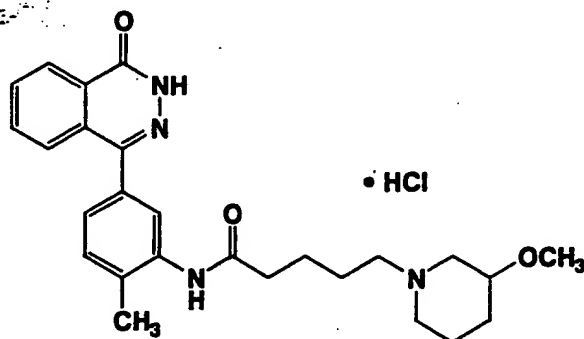
TLC: R_f 0.58 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 8:1:1);

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.92 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.60-3.38 (m, 4H), 3.28-3.00 (m, 7H), 2.42-2.36 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 8H), 1.18-1.12 (m, 1H)。

5

実施例 21 (97)

4-(3-(5-(3-メトキシピペリジン-1-イル) バレリルアミノ)-4-メチルフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



10 TLC : R_f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.82-12.81 (m, 1H), 10.48 (brs, 1Hx1/2), 9.54-9.52 (m, 1H), 9.10 (brs, 1Hx1/2), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 3.70-3.44 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.94-1.48 (m, 8H), 1.30-1.20 (m, 1H)。

15

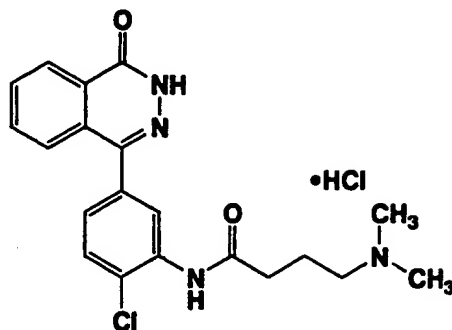
実施例 22 ~ 実施例 22 (13)

4-(3-アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オンまたは相当するアミン誘導体およびアセチルクロライドに相当するハライド化物を用いて、実施例 6 で示される方法と同様に操作し、さらに必要により公知の方法によ

20 って相当する塩に変換して、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 2 2

4 - (3 - (4 - ジメチルアミノブチルアミノ) - 4 - クロロフェニル)
 - 2 H - フタラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩



5

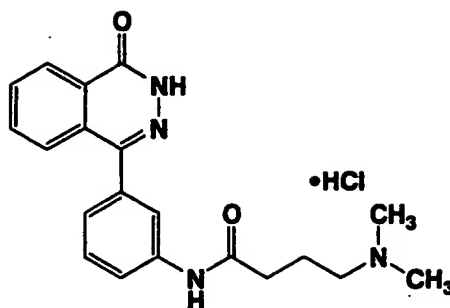
TLC : R f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 2.8 % アンモニア水 = 9 :
 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.90 (s, 1H), 10.66-10.11 (br, 1H), 9.83 (s, 1H),
 8.35-8.30 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 3.05

10 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H) .

実施例 2 2 (1)

4 - (3 - (4 - ジメチルアミノブチルアミノ) フェニル) - 2 H - フタ
 ラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩

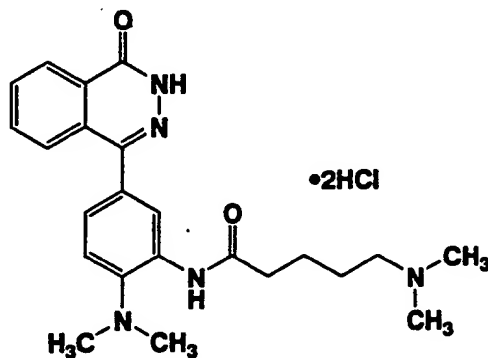


TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=9:1:0.1);

NMR (DMSO- d_6): δ 12.85 (s, 1H), 10.47-10.33 (br, 2H), 8.36-8.28 (m, 1H),
 5 7.94-7.83 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03-1.88 (m, 2H).

実施例 22 (2)

4-(4-(ジメチルアミノ)-3-((5-(ジメチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・2塩酸塩



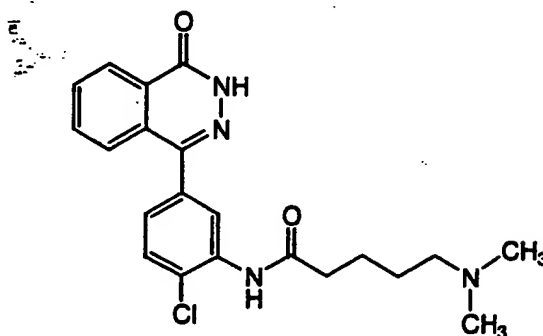
TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=9:1:0.1);

NMR (DMSO- d_6): δ 12.88 (s, 1H), 10.61-10.38 (br, 1H), 10.13-9.88 (br, 1H),

8.35-8.30 (m, 1H), 7.96-7.84 (m, 3H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.09-2.92 (br, 8H), 2.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 6H), 2.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.79-1.52 (br, 4H)。

5 実施例 22 (3)

4 - (3 - (5 - ジメチルアミノバレリルアミノ) - 4 - クロロフェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン



塩酸塩：

- 10 TLC : R f 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;
 NMR (DMSO) : δ 12.90 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 2H, overlapped with solvent), 1.74-1.56 (m, 2H)。

15

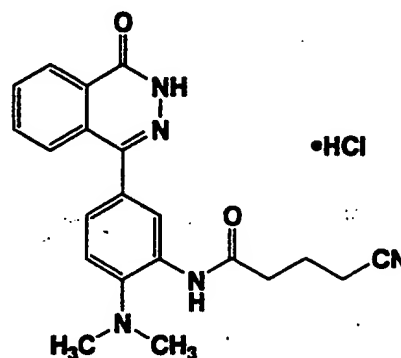
メタンスルホン酸塩：

- TLC : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.1) ;
 NMR (DMSO- d_6 , DMSO = 2.49ppm) : δ 12.90 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.37 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.74 (d, $J = 5.1$ Hz,
- 20

6H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.68-1.63 (m, 4H).

実施例 2 2 (4)

4 - (3 - (4 - シアノブチリルアミノ) - 4 - ジメチルアミノフェニル)
5 - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



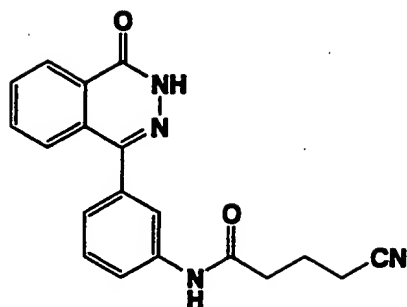
TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.86 (s, 1H), 9.98-9.75 (br, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H),
7.92-7.84 (m, 3H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.62-

10 2.50 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 2H).

実施例 2 2 (5)

4 - (3 - (4 - シアノブチリルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン -
1 - オン



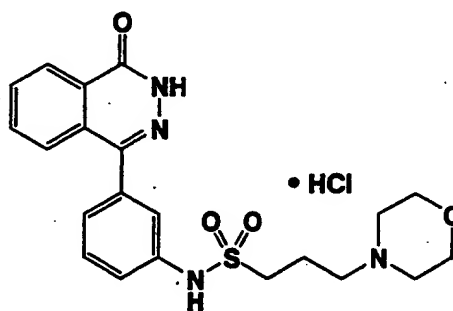
TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H),
7.94-7.85 (m, 3H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H),

5 2.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H).

実施例 22 (6)

4 - (3 - (3 - モルホリノプロピルスルホニルアミノ) フェニル) - 2 H
- フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



10

TLC : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 :
1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.87 (s, 1H), 10.95 (brs, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.36-8.32
(m, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.38

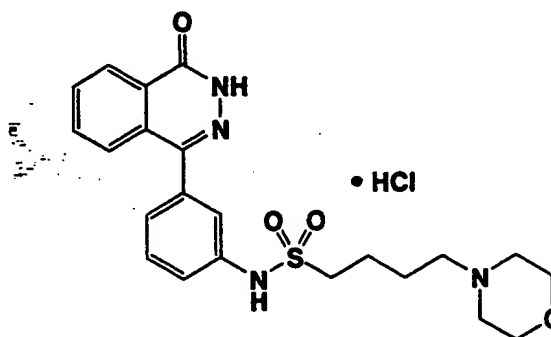
15 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.75 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.37-

3.27 (m, 4H), 3.22-3.14 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H)。

実施例 22 (7)

4- (3- (4-モルホリノブチルスルホニルアミノ) フェニル) - 2H-

5 フタラジン-1-オン・塩酸塩

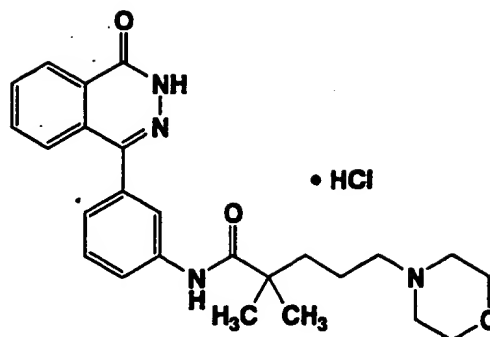


TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水=9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.87 (s, 1H), 10.64 (brs, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.72 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09-2.87 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 4H)。

実施例 22 (8)

15 4- (3- (5-モルホリノ-2, 2-ジメチルバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

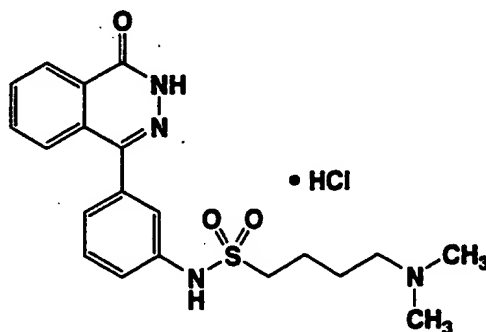


TLC: Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=9:1:0.1);

NMR (DMSO- d_6): δ 12.86 (s, 1H), 10.34 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.44-3.26 (m, 2H), 3.10-2.89 (m, 4H), 1.76-1.52 (m, 4H), 1.24 (s, 6H).

実施例 22 (9)

- 10 4-(3-(4-(2-ジメチルアミノブチルスルホニルアミノ)フェニル)-2-H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



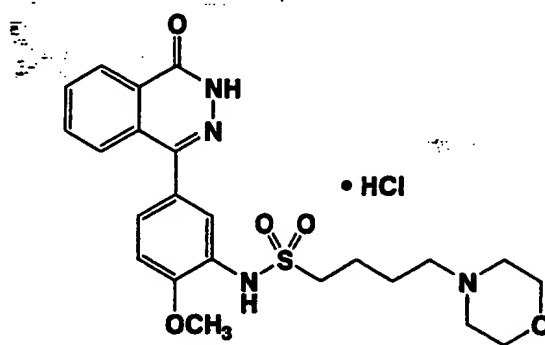
TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1);

NMR (DMSO- d_6): δ 12.87 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.37-8.31 (m,

1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 1.75-1.68 (m, 4H)。

5 実施例 2 2 (1 0)

4 - (3 - (4 - モルホリノブチルスルホニルアミノ) - 4 - メトキシフェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

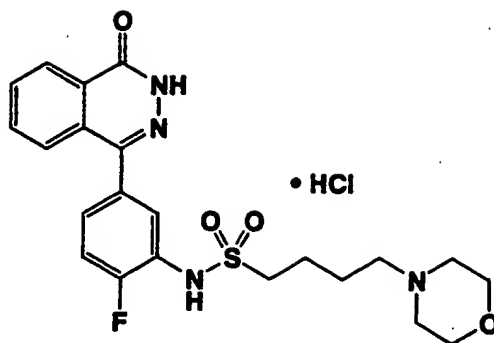


TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.81 (s, 1H), 11.60 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.78 (m, 4H), 3.14-2.92 (m, 8H), 1.88-1.74 (m, 4H)。

15 実施例 2 2 (1 1)

4 - (3 - (4 - モルホリノブチルスルホニルアミノ) - 4 - フルオロフェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

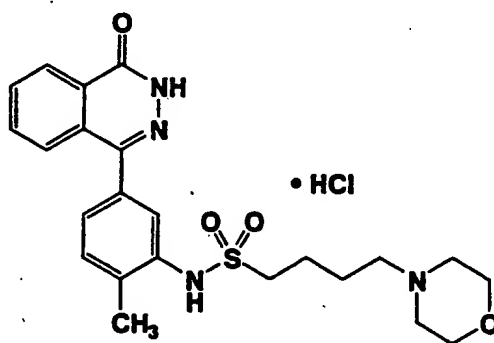


TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 8 : 2) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.88 (s, 1H), 10.33 (brs, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 4H), 3.23 (brt, 2H), 3.09-2.96 (m, 4H), 1.79 (brs, 4H).

実施例 22 (12)

4-(3-(4-モルホリノブチルスルホニルアミノ)-4-メチルフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



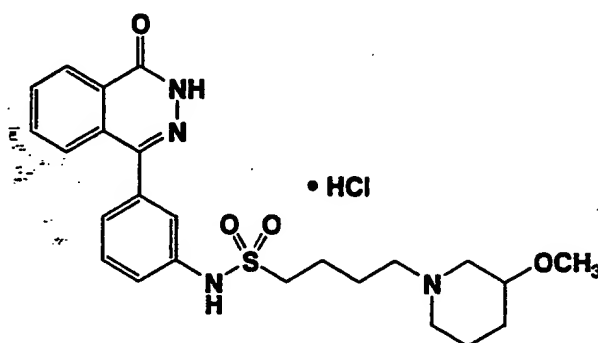
TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.62 (brs, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 4.00-2.90 (m,

12H), 2.41 (s, 3H), 1.84-1.72 (m, 4H)。

実施例 2 2 (1 3)

4 - (3 - (4 - (3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ブチルスルホニル
5 アミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.87 (s, 1H), 10.32 (br.s, 0.5H), 10.10 and 10.09 (s, 1H), 9.07 (br.s, 0.5H), 8.37-8.31 (m, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 1H),
10 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.44-7.29 (m, 3H), 3.66-2.42 (m, 12H), 2.14-1.14 (m, 8H)。

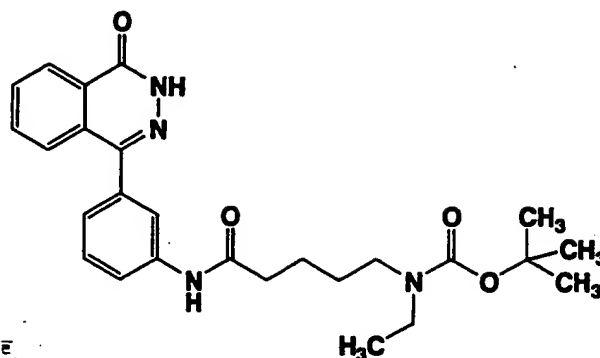
実施例 2 3 ~ 実施例 2 3 (2 1)

4 - (3 - アミノフェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オンまたは相当する
アミノ誘導体および 5 - t - ブトキシカルボニルアミノペンタン酸に相当
15 するカルボン酸を用いて、実施例 4 で示される方法と同様に操作し、さらに
必要により公知の方法によって相当する塩に変換して、以下に示す本発明化
合物を得た。

実施例 2 3

20 4 - (3 - (5 - (N - t - ブトキシカルボニル - N - エチルアミノ) バレ

リルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

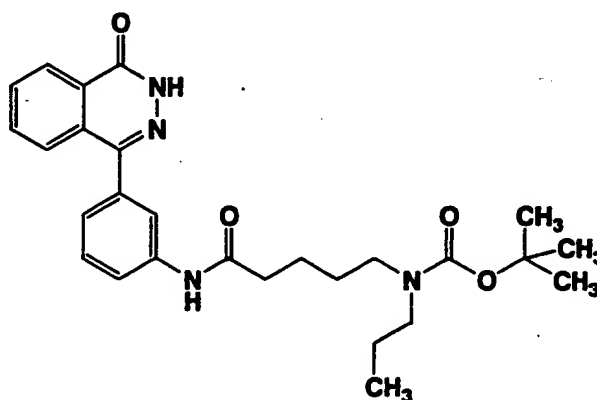


TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H),
 5 7.95-7.84 (m, 3H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H),
 3.18-3.05 (m, 4H), 2.34 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.64-1.44 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.00
 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

実施例 23 (1)

10 4-(3-(5-(N-tert-butoxycarbonyl-N-propylamino) p-terphenylamino) phenyl)-2H-furo[2,3-b]pyridine-1-one

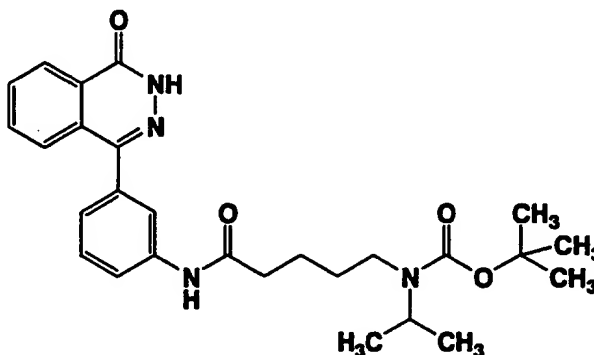


TLC : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H),
7.94-7.84 (m, 3H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz,
1H), 3.15-3.01 (m, 4H), 2.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.62-1.45 (m, 6H), 1.35 (s, 9H),
5 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 3 (2)

4 - (3 - (5 - (N-イソプロピル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ)
バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



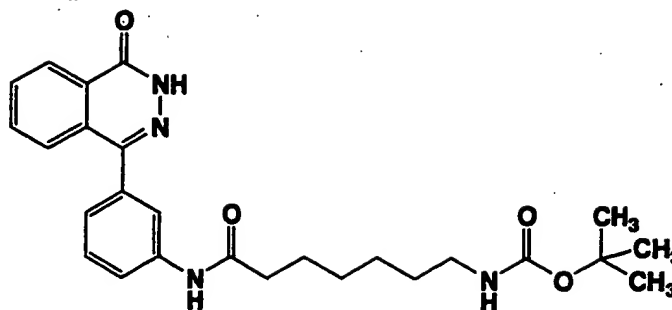
10

TLC : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.83 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H),
7.93-7.85 (m, 3H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz,
1H), 4.07 (brs, 1H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.33 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 1.61-1.42 (m, 4H),
15 1.35 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

実施例 2 3 (3)

4 - (3 - (7-t-ブトキシカルボニルアミノヘプタノイルアミノ) フェ
ニル) - 2H-フタラジン-1-オン

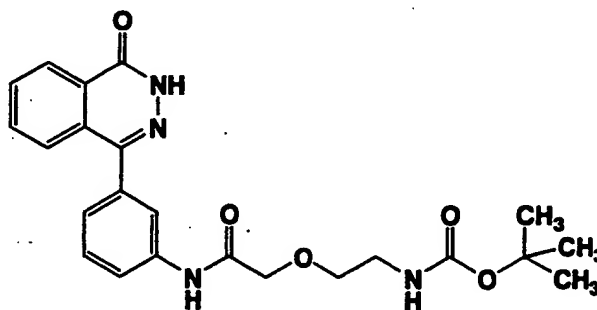


TLC : R f 0.32 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 10.84-10.72 (br, 1H), 8.54-8.46 (m, 1H), 8.15-8.01 (br, 1H),
 7.87-7.76 (m, 5H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.69-4.54 (br,
 5 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.54-1.33 (m,
 15H)。

実施例 23 (4)

4 - (3 - (2 - (2 - t-ブトキシカルボニルアミノエチルオキシ) アセ
 10 チルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

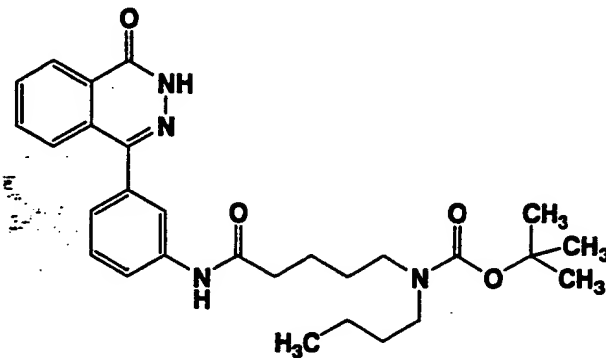


TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.96-7.84 (m,
 3H), 7.82 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H),
 15 6.97 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)。

実施例 23 (5)

4 - (3 - (5 - (N - ブチル - N - t - ブトキシカルボニルアミノ) バレ
リルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン



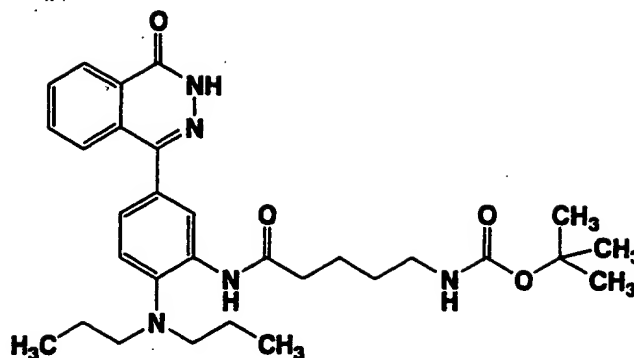
5

TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 1
9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 10.73-10.52 (br, 1H), 8.55-8.47 (m, 1H), 8.38-8.24 (br, 1H),
7.82-7.73 (m, 5H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.25-3.11 (m,
10 4H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80-1.18 (m, 17H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

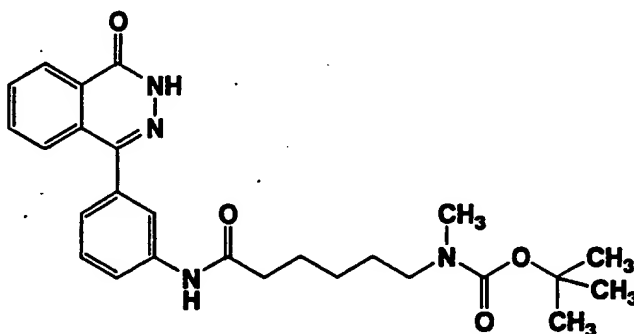
実施例 23 (6)

4 - (3 - (5 - t - ブトキシカルボニルアミノバレリルアミノ) - 4 - ジ
プロピルアミノフェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン



NMR (CDCl_3) : δ 10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.53-8.48 (m, 1H), 7.93-7.75 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.75-4.45 (br, 1H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.84-1.36 (m, 17H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

4-(3-(6-(N-メチル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキサノイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン

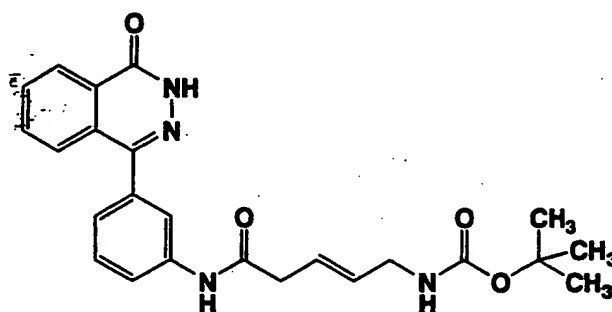


NMR (DMSO- d_6) : δ 12.83 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H),

3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.66-1.20 (m, 6H), 1.34 (s, 9H).

実施例 23 (8)

- 5 4-(3-((3E)-5-t-ブトキシカルボニルアミノペンテノイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン

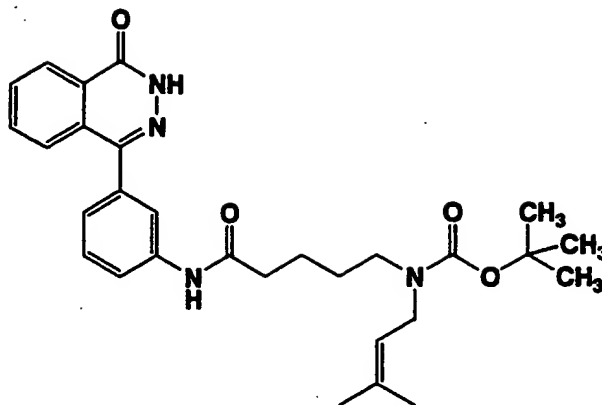


TLC: R_f 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

- NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 1H),
 10 7.94-7.82 (m, 3H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 5.71-5.50 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.07 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).

実施例 23 (9)

- 15 4-(3-(5-(N-3-メチル-2-ブテニル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ)パレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン

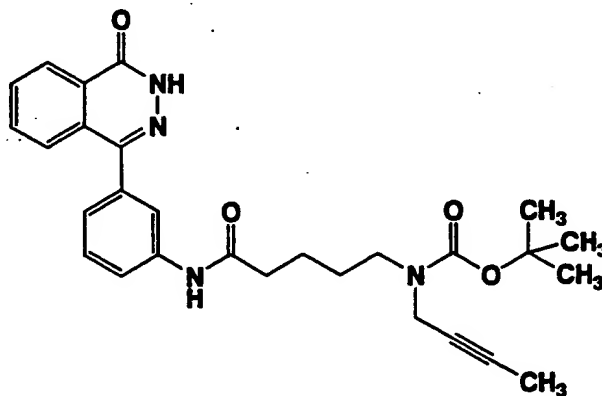


TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.36-8.28 (m, 1H),
 7.94-7.84 (m, 3H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz,
 5 1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 3.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.37-2.28 (m,
 2H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.56-1.43 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).

実施例 23 (10)

4 - (3 - (5 - (N - 2 - プチニル - N - t - ブトキシカルボニルアミノ)
 10 パレリルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン



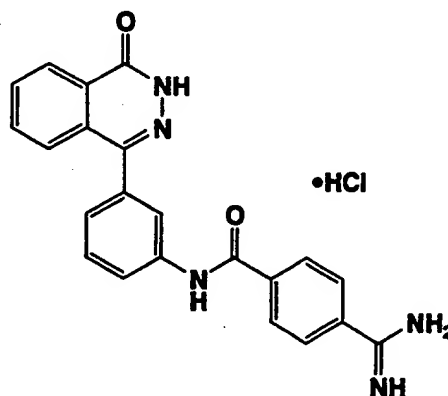
TLC : R_f 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.83 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 7.93-7.84 (m, 3H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.93 (brs, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.74 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.58-1.49 (m, 4H), 1.36 (s, 9H).

5

実施例 23 (11)

4 - (3 - (4 - アミジノフェニルカルボニルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

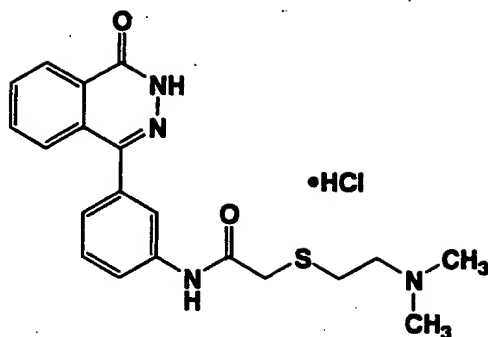


10 TLC : R_f 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.88 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.51 (brs, 2H), 9.24 (brs, 2H), 8.37-8.34 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.13-7.87 (m, 7H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.56 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

15 実施例 23 (12)

4 - (3 - (2 - (2 - ジメチルアミノエチルチオ) アセチルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

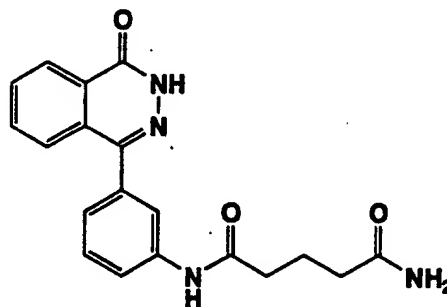


TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 10.23-10.00 (br, 1H),
 5 8.35-8.31 (m, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.39-3.29 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.75
 (d, J = 4.8 Hz, 6H).

実施例 23 (13)

10 4- (3- (4-カルバモイルブチリルアミノ) フェニル) -2H-フタラ
 ジン-1-オン



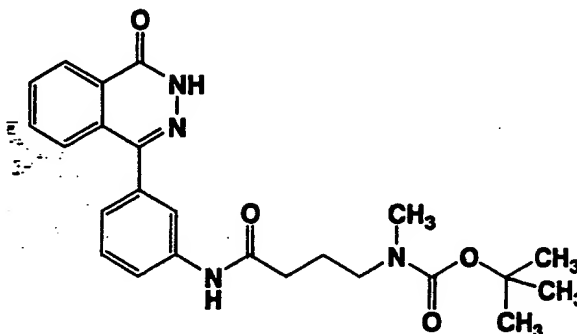
TLC : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 8 : 2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.83 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H),
 15 7.94-7.86 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H),

6.73 (s, 1H), 2.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H)。

実施例 23 (14)

4 - (3 - (4 - (N - t - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ) ブチ
5 リルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン

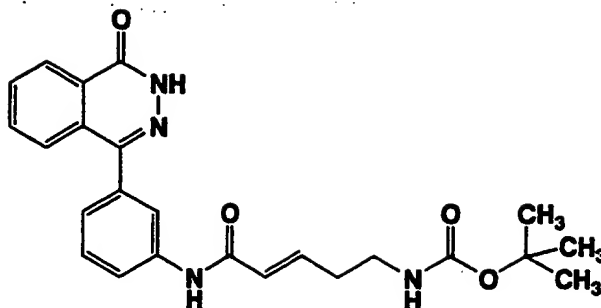


TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H),
7.92-7.84 (m, 3H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz,
10 1H), 3.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m,
2H), 1.35 (s, 9H)。

実施例 23 (15)

4 - (3 - ((2E) - 5 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ペンテノ
15 イルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン

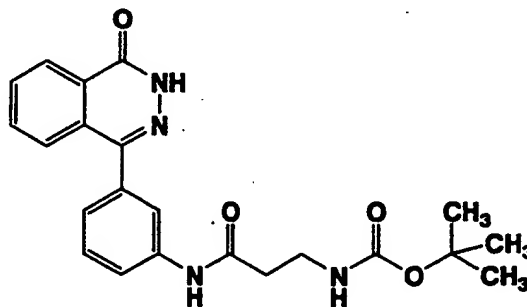


TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H),
 7.96-7.82 (m, 3H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz,
 5 1H), 7.00-6.84 (m, 1H), 6.18-6.06 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H),
 1.36 (s, 9H).

実施例 23 (16)

4-(3-(3-(tert-butoxycarbonyl)propionylamino)acryloylamino)phenyl-2H-quinazolin-1-one
 10 フェニル)-2H-フタラジン-1-オン

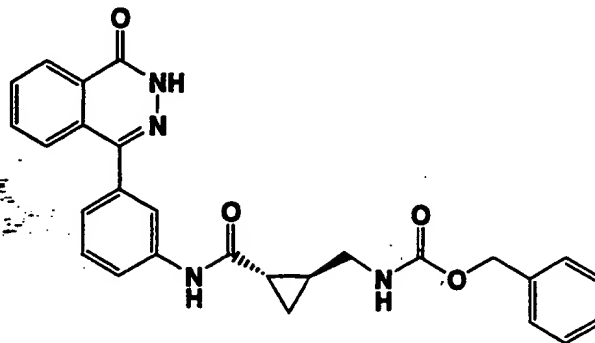


TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.83 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H),
 7.93-7.84 (m, 3H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz,
 15 1H), 6.86 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 1.36 (s, 6H).

実施例 2 3 (17)

4 - (3 - (トランス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルシクロ
 プロピルカルボニルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



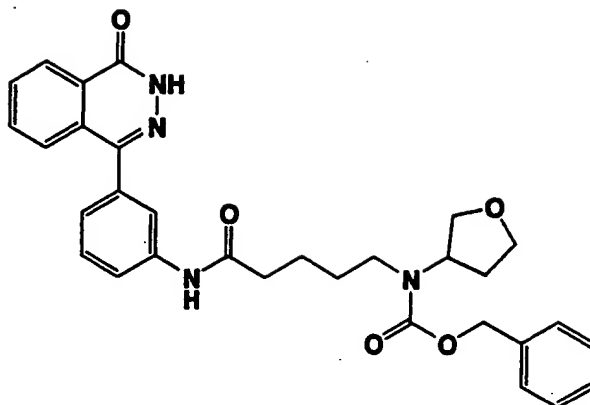
5

TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H),
 7.94-7.84 (m, 3H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.36-7.20 (m, 6H), 5.04
 (s, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 1H), 1.00-0.90 (m,
 10 1H), 0.85-0.75 (m, 1H)。

実施例 2 3 (18)

4 - (3 - (5 - (N-ベンジルオキシカルボニル-N-フラン-3-イ
 ルアミノ) パレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

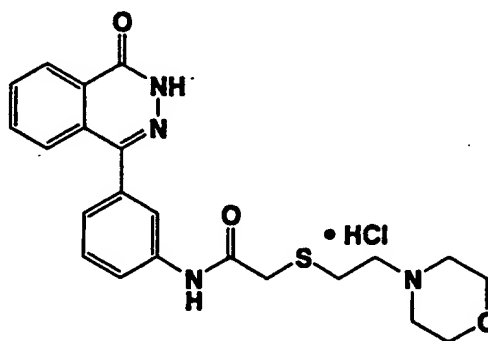


TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.83 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 6H), 5.04 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 4H).

実施例 23 (19)

- 10 4 - (3 - (2 - (2 - モルホリノエチルチオ) アセチルアミノ) フェニル)
- 2 H - フタラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩

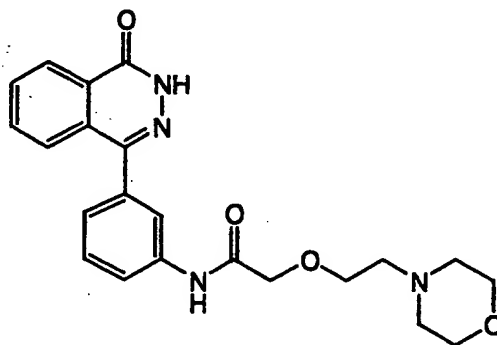


TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.86 (s, 1H), 10.86-10.67 (br, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.79-3.30 (m, 8H), 3.15-3.00 (m, 4H).

5 実施例 23 (20)

4-(3-(2-(2-モルホリノエチルオキシ)アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



フリー体:

- 10 TLC : R_f 0.16 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1);
 NMR (DMSO) : δ 12.85 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, overlapped DMSO, 2H), 2.46-2.38 (m, 4H).

15

塩酸塩:

- TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 8 : 2);
 NMR (DMSO- d_6 , DMSO = 2.49ppm) : δ 12.85 (s, 1H), 10.84 (brs, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 3H), 7.74-7.71 (m, 1H),
 20 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.96-3.85 (m, 6H),

3.52-3.39 (m, 4H), 3.11 (m, 2H)。

1 / 2 硫酸塩：

TLC : R f 0.23 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 8 : 1 : 1)；

5 NMR (DMSO) : δ 12.86 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.68 (brs, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.51 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.88-3.68 (m, 6H), 3.40-2.90 (m, 6H)。

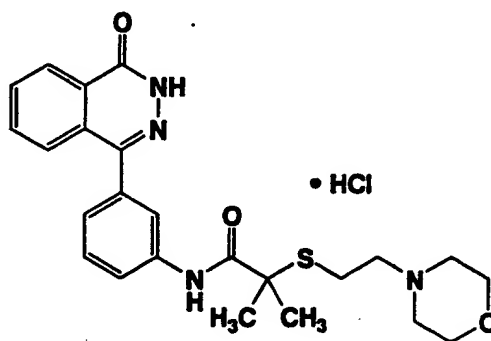
メタンスルホン酸塩：

10 TLC : R f 0.38 (クロロホルム：メタノール = 9 : 1)；

NMR (DMSO) : δ 12.86 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.78 (brs, 1H), 8.37-8.31 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H, overlapped with H₂O), 3.21-3.06 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 23 (21)

4- (3- (2- (2-モルホリノエチルチオ) -2-メチルプロピオニル
アミノ) フェニル) -2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

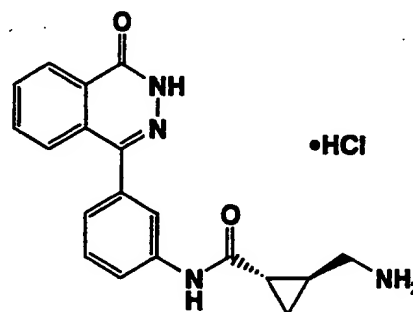
NMR (DMSO-d₆) : δ 12.86 (s, 1H), 10.95-10.80 (br, 1H), 9.76 (s, 1H),
8.36-8.31 (m, 1H), 7.96-7.81 (m, 4H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.47-3.32 (m, 2H),
5 3.25-3.15 (m, 2H), 3.08-2.92 (m, 4H), 1.60 (s, 6H)。

実施例 2 4 ~ 実施例 2 4 (1)

実施例 4 (2) で製造した化合物の代わりに実施例 2 3 (1 7) または実
施例 2 3 (1-8) で製造した化合物を用いて、実施例 7 で示される方法と同
10 様に操作して、さらに公知の方法によって相当する塩に変換して、以下に示
す本発明化合物を得た。

実施例 2 4

4 - (3 - (トランス-2-アミノメチルシクロプロピルカルボニルアミノ)
15 フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



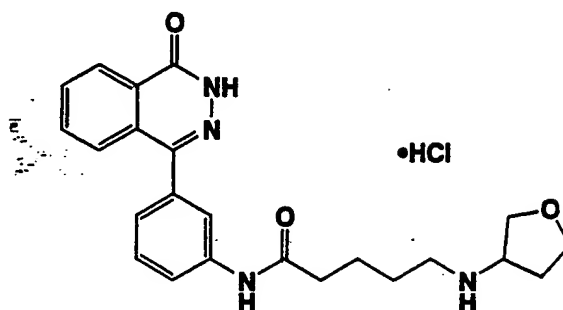
TLC : R_f 0.48 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.05
(brs, 3H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d,
20 J = 7.5 Hz, 1H), 2.88-2.74 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.10-

1.04 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 1H)。

実施例 2 4 (1)

4 - (3 - (5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

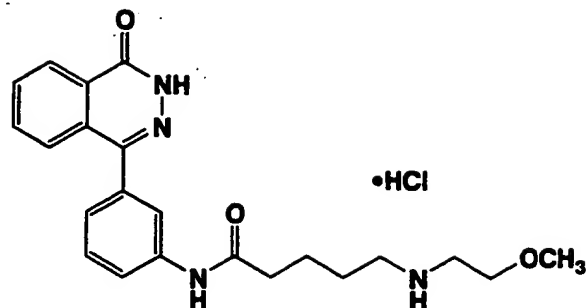


TLC : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.95 (brs, 2H), 8.37-8.31 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 4H), 3.67-3.59 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 4H)。

実施例 2 5

4 - (3 - (5 - (2 - メトキシエチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩



実施例 20 で製造した化合物 (100 mg) および 2-メトキシエチルアミン (0.50 ml) の混合液を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をメタノールに溶かし、そこに 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 ml) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応液に 2 N 塩酸 (0.25 ml) を滴下し、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を混合溶媒 (メタノール-塩化メチレン-酢酸エチル) で再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (46.8 mg) を得た。

TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

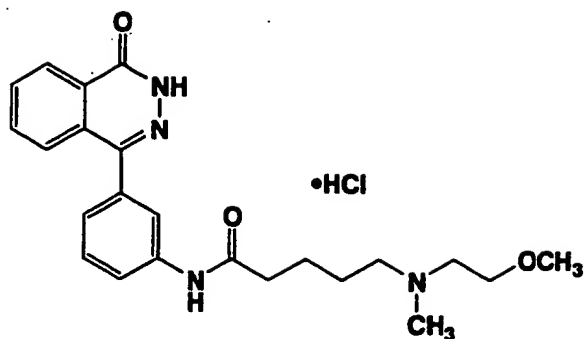
10 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.61 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.63 (m, 4H)。

15 実施例 25 (1) ~ 実施例 25 (2)

2-メトキシエチルアミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 25 で示される方法と同様の操作に従って、以下の本発明化合物を得た。

実施例 25 (1)

20 4-(3-(5-(N-2-メトキシエチル-N-メチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

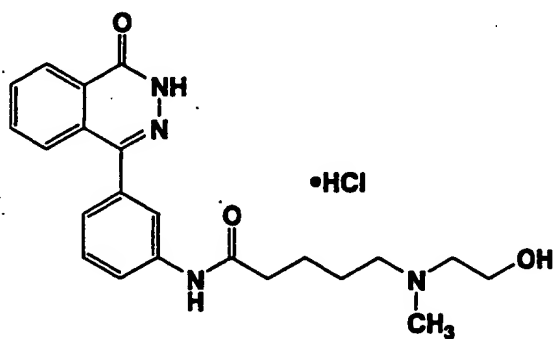


TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.86 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.88 (brs, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.27-3.00 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.64 (m, 4H).

実施例 25 (2)

4-(3-(5-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)パレリ
10 ルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



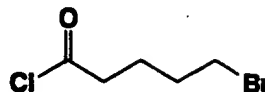
TLC : R_f 0.10 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.84 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.54 (brs, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 3H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J

= 7.8 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.18-3.05 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 4H).

参考例 5

5 5-ブロモバレリルクロライド

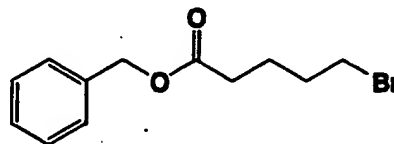


- 5-ブロモバレリル酸 (1.81 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、ジメチルホルムアミドを2滴加えた後、氷冷下オキザリルクロライド (0.9 ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する
- 10 標題化合物 (2.37 g) を得た。

NMR (CDCl₃) : δ 3.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01-1.79 (m, 4H)。

参考例 6

15 5-ブロモバレリル酸・ベンジルエステル



- ベンジルアルコール (0.93 ml) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (1.4 ml) と参考例 5 で製造した化合物 (2.26 g) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、塩化メチレン
- 20 で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮し、以下の物性値を有する標

題化合物 (2.55 g) を得た。

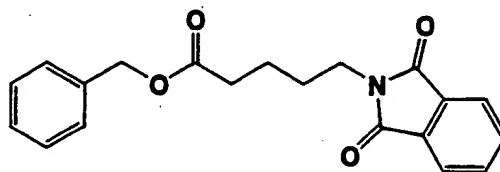
TLC : R_f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.39-7.31 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.98-1.72 (m, 4H)。

5

参考例 7

5 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) パレリル酸・ベンジルエステル



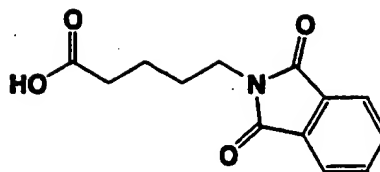
- 10 参考例 6 で製造した化合物 (2.54 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、フタルイミドカリウム (1.79 g) を加え 80 °C で 2 時間攪拌した。放冷後、反応混合物を氷水中にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、以下
- 15 下の物性値を有する標題化合物 (442 mg) を得た。

TLC : R_f 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.90-7.78 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 4H)。

20 参考例 8

5 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) パレリル酸



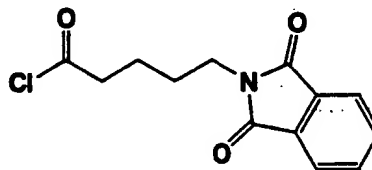
- 参考例 7 で製造した化合物 (2.89 g) のエタノール (80 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下で 5 %パラジウム-炭素 (853 mg) を加え、水素雰囲気下終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (1.88 g) を得た。

TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR ($CDCl_3$) : δ 7.90-7.79 (m, 2H), 7.77-7.67 (m, 2H), 3.72 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.84-1.60 (m, 4H)。

10 参考例 9

5 - (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) パレリルクロライド

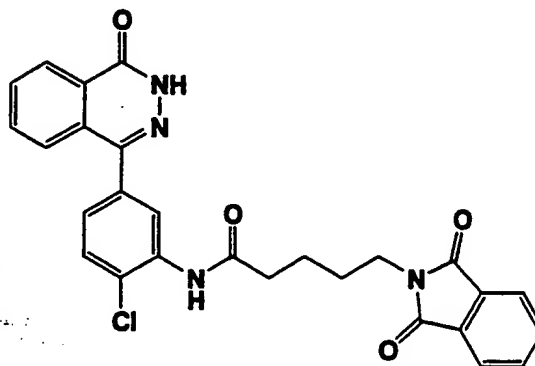


- 参考例 8 で製造した化合物 (397 mg) の塩化メチレン (1.6 ml) 溶液に、ジメチルホルムアミドを 1 滴加え、氷冷下オキザリルクロライド (0.14 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、標題化合物 (2.37 g) を得た。

NMR ($CDCl_3$) : δ 7.90-7.81 (m, 2H), 7.79-7.68 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 4H)。

20 実施例 26

4-(3-(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)パレリル
アミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン



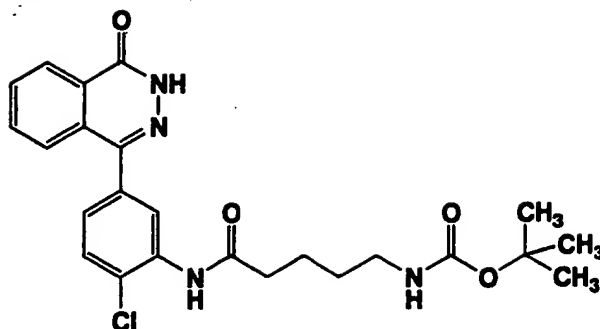
4-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン
5 (386mg)、ジメチルアミノピリジン(17mg)混合物のピリジン(6
ml)溶液に、氷冷下参考例9で製造した化合物(414mg)の塩化メチ
レン(2ml)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。析出物を濾取し、テトラ
ヒドロフランで洗浄した。得られた固体をテトラヒドロフランで再結晶し、
以下の物性値を有する本発明化合物(471mg)を得た。

10 TLC: Rf 0.23 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.87 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 7.91-
7.79 (m, 7H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 3.58 (t, J=6.4 Hz,
2H), 2.42 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.63-1.59 (m, 4H)。

15 実施例27

4-(3-(5-t-ブトキシカルボニルアミノパレリルアミノ)-4-ク
ロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン



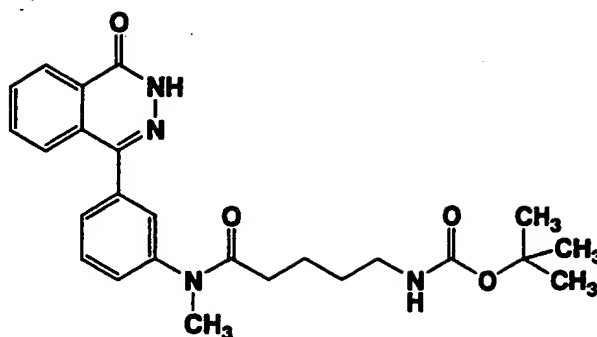
- 実施例 2.6 で製造した化合物 (219 mg) のエタノール (9 ml) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (0.22 ml) を加え、2 時間還流した。放冷後、反応混合物を濃縮し、メタノール (2 ml) で分散し、ジ-*t*-ブトキシカルボニルジカーボネート (0.6 ml) を加え、終夜攪拌後、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 → 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (163 mg) を得た。

TLC : R_f 0.26 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 10.52 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.70-4.58 (br, 1H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

15 実施例 2.7 (1)

4 - (3 - (N - (5 - *t*-ブトキシカルボニルアミノバレリル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン



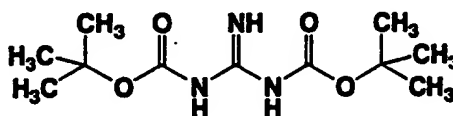
4-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オンの代わりに4-(3-メチルアミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オンを用いて実施例26で示される方法と同様の操作をし、得られた化合物を引き続いて実施例27で示される方法と同様の操作をすることによって以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.57 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.87 (s, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 2H), 7.70-7.44 (m, 5H), 6.76-6.66 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.21-1.99 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 13H)。

参考例10

1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジン



15 グアニジン塩酸塩 (2.44 g) のジオキサン (50 ml) 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液とジ-tert-ブトキシカルボニルジカーボネート (13 ml) を加え、室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を 1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和

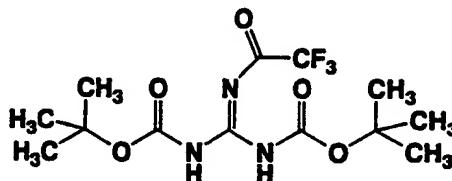
食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.87 g) を得た。

TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d₆) : δ 10.15 (brs, 1H), 8.53 (brs, 2H), 1.40 (s, 18H)。

参考例 11

2-トリフルオロアセチル-1, 3-ビス (t-ブトキシカルボニル) グアニジン



10

参考例 10 で製造した化合物 (1.10 g) の塩化メチレン (40 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.65 ml) と無水トリフルオロ酢酸 (0.75 ml) を -78℃ で加え、室温で攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.38 g) を得た。

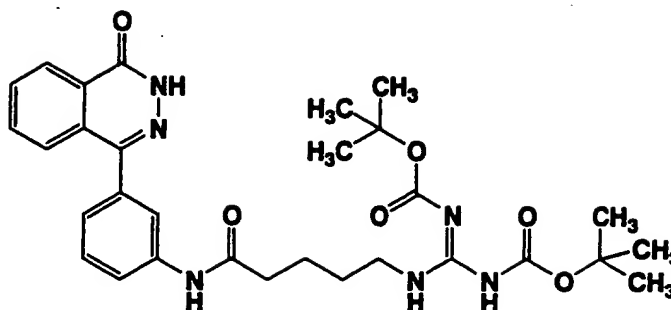
15

TLC : R_f 0.81 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 11.05 (brs, 2H), 1.45 (s, 18H)。

20 実施例 28

4- (3- (5- (2, 3-ビス (t-ブトキシカルボニル) グアニジノ) バレリルアミノ) フェニル) -2H-フタラジン-1-オン



実施例 5 で製造した化合物 (122 mg) のジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.10 ml) と参考例 11 で製造した化合物 (128 mg) を加え、混合物を室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (141 mg) を得た。

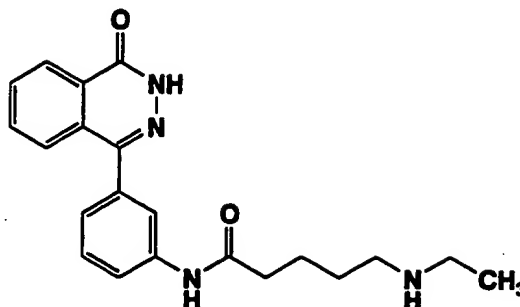
NMR (DMSO- d_6): δ 12.84 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.36-8.24 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 3H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。

実施例 29 ～ 実施例 29 (15)

実施例 4 で製造した化合物の代わりに、実施例 23、実施例 23 (1) ～ 実施例 23 (10)、実施例 23 (14) ～ 実施例 23 (15)、実施例 27 ～ 実施例 27 (1) または実施例 28 で製造した化合物を用いて、実施例 5 で示される方法と同様に操作し、また必要により公知の方法によって相当する塩に変換して、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 29

4 - (3 - (5 - エチルアミノパレリルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン



塩酸塩：

- 5 TLC : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;
 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.63 (brs, 2H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.96-2.82 (m, 4H), 2.41-2.36 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。

10

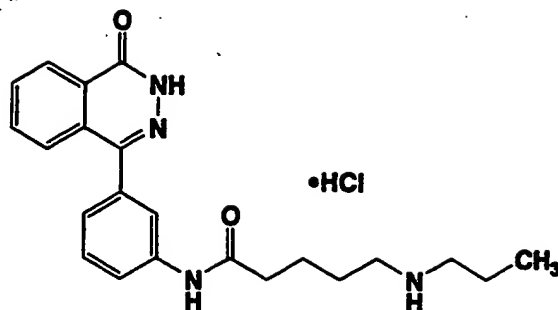
メタンスルホン酸塩：

- TLC : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;
 NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.91-7.88 (m, 3H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 4H), 2.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.63-1.61 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

15

実施例 29 (1)

- 4 - (3 - (5 - プロピルアミノパレリルアミノ) フェニル) - 2H - フタ
 20 ラジン - 1 - オン・塩酸塩

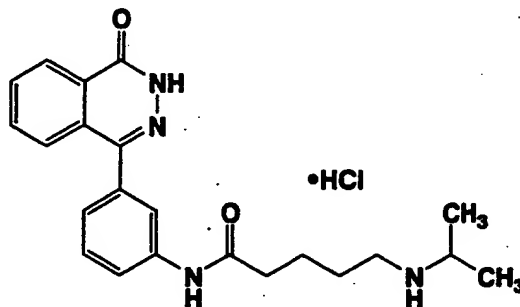


TLC : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.61 (brs, 2H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.94-2.76 (m, 4H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

実施例 29 (2)

4-(3-(5-イソプロピルアミノバレリルアミノ)フェニル)-2H-
10 フタラジン-1-オン・塩酸塩



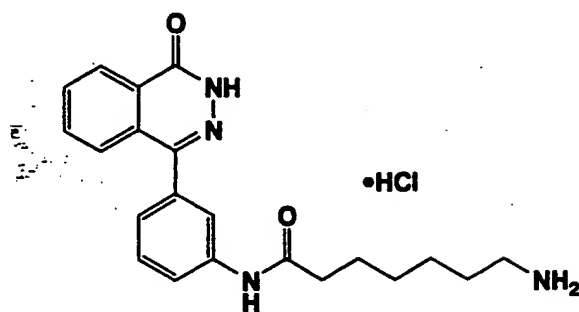
TLC : R f 0.44 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 2 : 8 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.54 (brs, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H),

1.68-1.62 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

実施例 29 (3)

4 - (3 - (7 - アミノヘプタノイルアミノ) フェニル) - 2H - フタラジ
5 ン - 1 - オン・塩酸塩

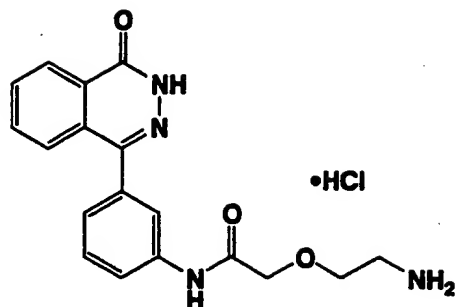


TLC : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 4 :
1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.84 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H),
10 7.94-7.68 (m, 8H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.81-2.65 (m,
2H), 2.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61-1.46 (m, 4H), 1.40-1.21 (br, 4H)。

実施例 29 (4)

4 - (3 - (2 - (2 - アミノエチルオキシ) アセチルアミノ) フェニル)
15 - 2H - フタラジン - 1 - オン・塩酸塩

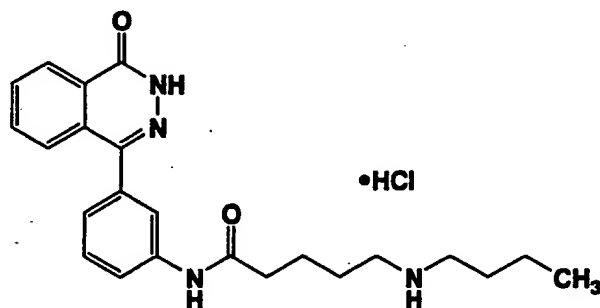


TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=4:1:0.1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.86 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.08 (brs, 3H), 7.96-7.82 (m, 4H), 7.72 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.05 (m, 2H).

実施例 29 (5)

4-(3-(5-ブチルアミノバレルイルアミノ)フェニル)-2H-フタラ
ジーン-1-オン・塩酸塩



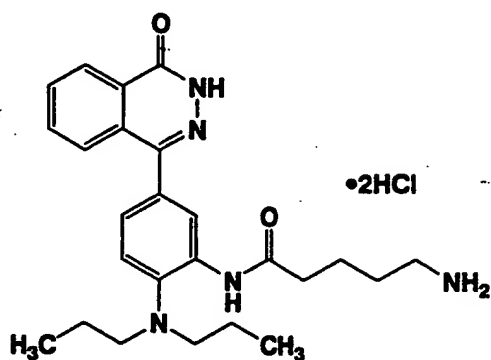
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=4:1:0.1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.84-8.62 (br, 2H), 8.35-8.30 (m, 1H), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H),

7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.96-2.73 (br, 4H), 2.43-2.31 (br, 2H), 1.64-1.48 (m, 6H), 1.38-1.20 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

実施例 29 (6)

- 5 4-(3-(5-アミノバレリルアミノ)-4-ジプロピルアミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・2塩酸塩

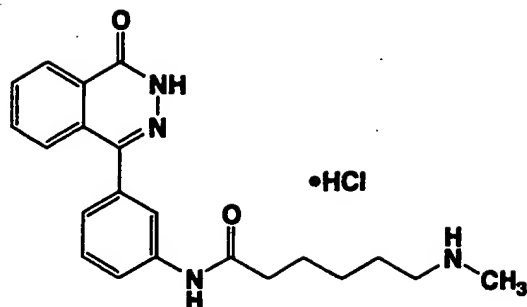


TLC: R_f 0.35 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=4:1:0.1) ;

- 10 NMR (CD₃OD) : δ 8.48-8.42 (m, 1H), 7.98-7.78 (m, 6H), 3.69-3.61 (m, 4H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.90-1.36 (m, 8H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。

実施例 29 (7)

- 15 4-(3-(6-メチルアミノヘキサノイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

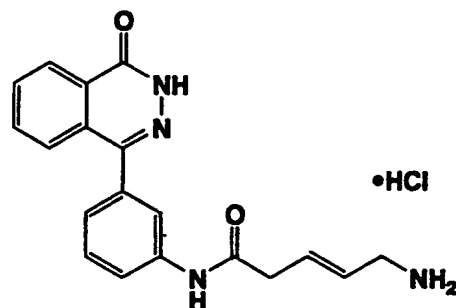


TLC: R_f 0.44 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:0.5);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.76-8.60 (br, 2H),
 8.36-8.30 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
 5 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 3H), 2.35 (t, J = 7.8 Hz,
 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 2H).

実施例 29 (8)

4-(3-((3E)-5-アミノ-3-ペンテノイルアミノ)フェニル)
 10 -2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



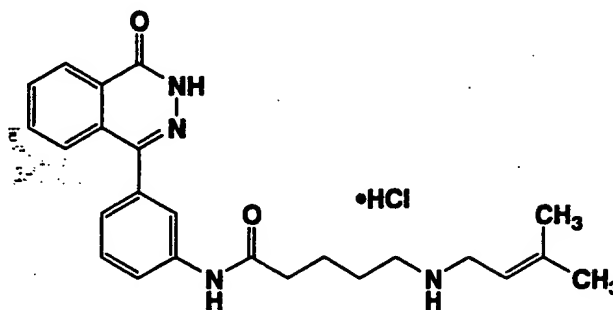
TLC: R_f 0.53 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.86 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 8.02
 (brs, 3H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d,
 15 J = 8.0 Hz, 1H), 6.06-5.90 (m, 1H), 5.74-5.60 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.19 (d,

$J = 6.8 \text{ Hz, 2H}$ 。

実施例 29 (9)

4 - (3 - (5 - (3 - メチル - 2 - ブテニルアミノ) パレリルアミノ) フェ
5 ニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

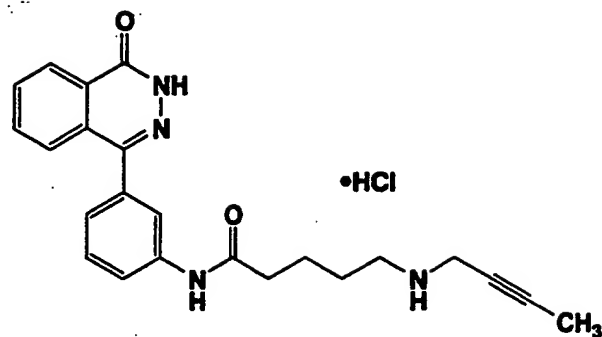


TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.68 (brs, 2H), 8.36-8.31
(m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, J
10 = 7.5 Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H),
2.40-2.34 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.67-1.60 (m, 7H)。

実施例 29 (10)

4 - (3 - (5 - (2 - ブチニルアミノ) パレリルアミノ) フェ
15 ニル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



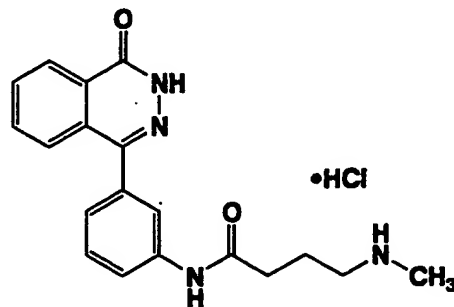
TLC : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.08 (brs, 2H), 8.36-8.30 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.81 (brs, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.85 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 1.88-1.77 (m, 4H) .

実施例 29 (11)

4-(3-(4-メチルアミノブチルアミノ)フェニル)-2H-フタラ

10 ジン-1-オン・塩酸塩

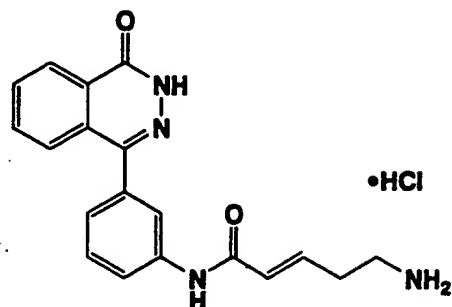


TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.85 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.73 (brs, 2H), 8.37-8.30 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.55-2.41 (m, 5H), 1.95-1.85 (m, 2H) .

実施例 29 (12)

4 - (3 - ((2 E) - 5 - アミノ - 2 - ペンテノイルアミノ) フェニル)
- 2 H - フタラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩



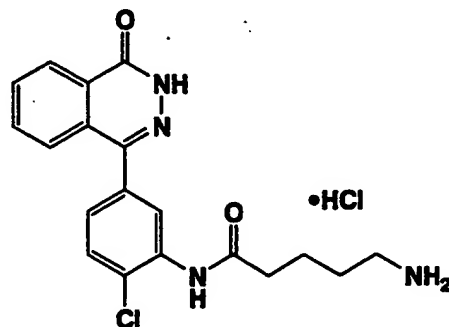
5

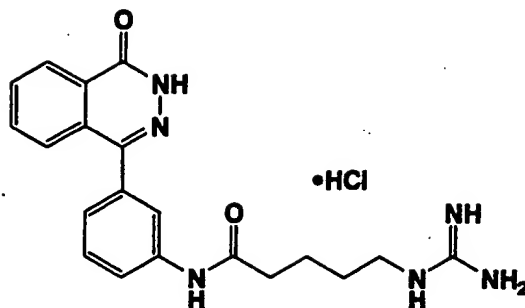
TLC : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;
NMR (DMSO-d₆) : δ 12.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H),
7.95-7.69 (m, 8H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (dt, J =
15.3, 6.9 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H).

10

実施例 29 (13)

4 - (3 - (5 - アミノパレリルアミノ) - 4 - クロロフェニル) - 2 H -
フタラジン - 1 - オン ・ 塩酸塩

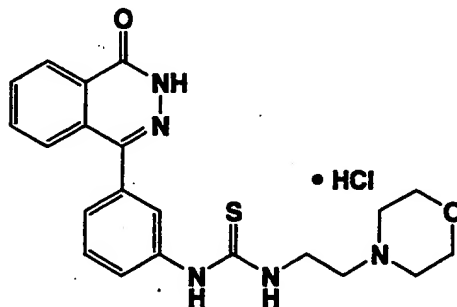




TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:1);
 NMR (DMSO-d₆): δ 12.84 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H),
 7.93-7.86 (m, 3H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.48-6.70 (m, 6H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.37
 5 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.68-1.44 (m, 4H).

実施例 30

4-(3-(3-(2-モルホリノエチル)-2-チオウレイド)フェニル)
 -2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



10

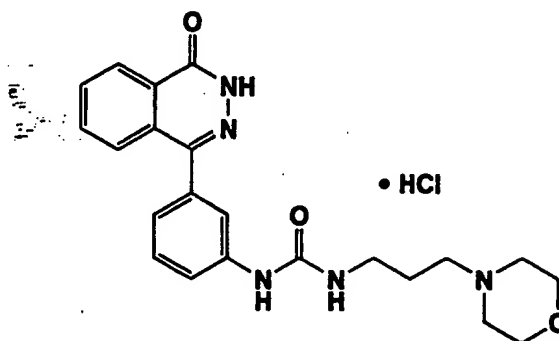
イソチオシアン酸エチルの代わりに2-モルホリノエチルイソチオシアン酸を用いて、実施例12で示される方法と同様に操作し、さらに公知の方法によって塩酸塩に変換して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=10:1);
 15 NMR (DMSO-d₆): δ 12.86 (s, 1H), 10.55 (brs, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.35-8.29

(m, 2H), 7.91-7.82 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 4H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 2H)。

実施例 30 (1)

- 5 4-(3-(3-(3-モルホリノプロピル)ウレイド)フェニル)-2H-
フタラジン-1-オン・塩酸塩



- 10 イソチオシアン酸エチルの代わりに 3-(2H-フタラジン-1-オン-
4-イル)フェニルイソチアン酸、また 4-(3-アミノフェニル)-2H-
フタラジン-1-オンの代わりに 3-モルホリノプロピルアミンを用いて、
実施例 12 で示される方法と同様に操作し、さらに公知の方法によって塩酸
塩に変換して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

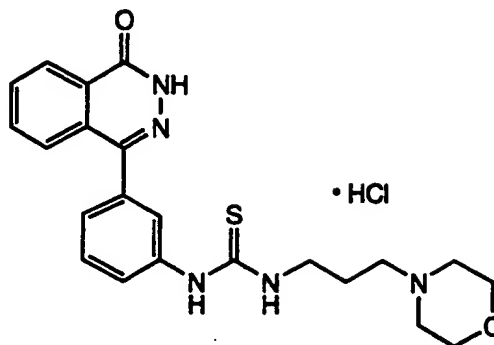
TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 0.5) ;

- 15 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.81 (s, 1H), 10.46 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34-8.31
(m, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J
= 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (brt, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.76-
3.69 (m, 2H), 3.41-3.02 (m, 8H), 1.88-1.83 (m, 2H)。

実施例 30 (2)

- 20 4-(3-(3-(3-モルホリノプロピル)-2-チオウレイド)フェニル)-2H-
フタラジン-1-オン・塩酸塩

ル) - 2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩



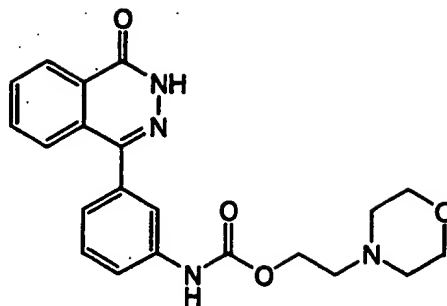
イソチオシアン酸エチルの代わりに、3-モルホリノプロピルイソチオシアン酸を用いて、実施例12で示される方法と同様に操作し、さらに公知の方法によって塩酸塩に変換して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO) : δ 12.85 (s, 1H), 10.43 (brs, 1H), 10.10 (brs, 1H), 8.35-8.26 (m, 2H), 7.93-7.83 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.72 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.46-3.32 (m, overlapped H₂O, 2H), 3.18-2.96 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 2H)。

実施例30(3)

4-(3-(2-モルホリノエチルオキシカルボニルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン



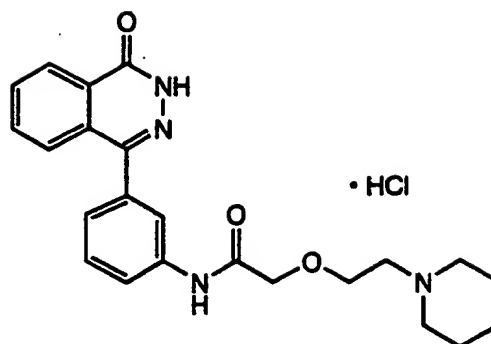
イソチオシアン酸エチルの代わりに、3-(2H-フタラジン-1-オン-4-イル)-フェニルイソシアン酸、また4-(3-アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オンの代わりに2-モルホリノエタノールを用いて、
5 実施例12で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.79 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:2:0.5);

NMR (DMSO-d₆, DMSO = 2.49ppm): δ 12.83 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 4.5 Hz, 4H).

実施例31

4-(3-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ)アセチル)アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩
15



4-(3-アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オンおよび2-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)エチルオキシ)酢酸を用いて、実施例4で示される方法と同様に操作し、さらに公知の方法によって塩酸塩に変換して、以

5 下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=9:1:0.2);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.85 (s, 1H), 10.39-10.22 (br, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.86 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H, overlapped H₂O), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 5H), 1.46-1.28 (m, 1H)。

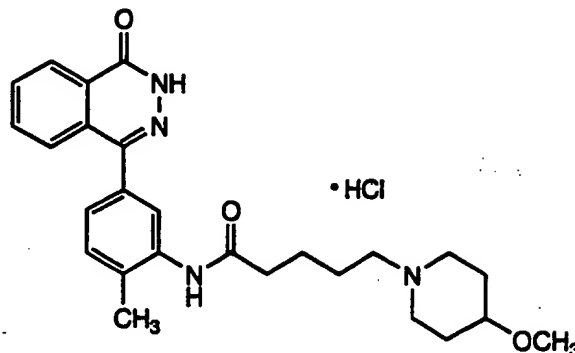
実施例32～実施例32(2)

15 実施例20(1)で製造した化合物または相当するハロゲン化物、および4-メトキシピペリジンを用いて実施例21と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例32

20 4-(3-(5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)バレリルアミノ-

4-メチルフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

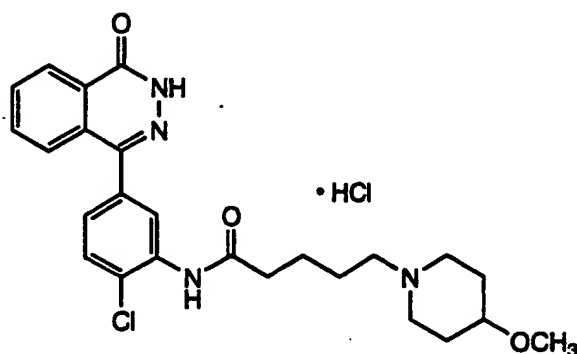


TLC: R_f 0.44 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (DMSO): δ 12.82 (s, 1H), 9.80 (brs, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 3.56-3.20 (m, 6H), 3.10-2.84 (m, 4H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H).

実施例 3 2 (1)

10 4-(3-(5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)バレルルアミノ-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン・塩酸塩

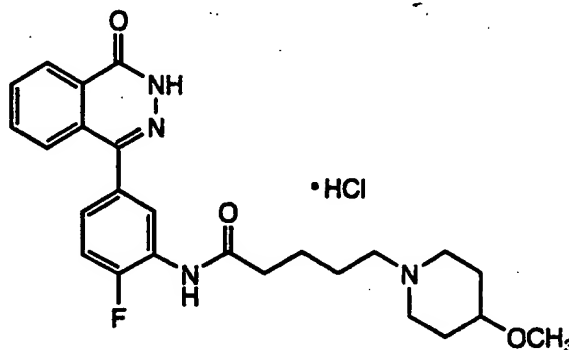


TLC: R_f 0.66 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:1);

NMR (DMSO) : δ 12.90 (s, 1H), 10.01 (brs, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.56-3.20 (m, 6H, overlapped with H_2O), 3.08-2.81 (m, 4H), 2.52-2.41 (m, 2H, overlapped with DMSO), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.79-1.52 (m, 5H).

実施例 3 2 (2)

4 - (3 - (5 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) バレリルアミ - 4 - フルオロフェニル) - 2 H - フタラジン - 1 - オン) ・ 塩酸塩



10

TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;
 NMR (DMSO) : δ 12.86 (s, 1H), 10.02 (brs, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.37-8.28 (m, 1H), 8.14 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 3.60-3.21 (m, 6H, overlapped with H_2O), 3.08-2.81 (m, 4H), 2.54-2.41 (m, 2H, overlapped with DMSO), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.78-1.52 (m, 5H).

15

[製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- ・ 4- (3- (5-アミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン
- 1-オン 5.0g
- 5 ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 0.2g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1g
- ・ 微結晶セルロース 4.7g

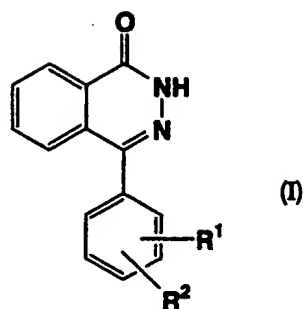
製剤例 2

- 10 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

- ・ 4- (3- (5-アミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン
- 1-オン 2.0g
- 15 ・ マンニトール 20g
- ・ 蒸留水 500ml

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5 [式中、

R^1 は

(i) 水酸基またはアミノ基によって置換されたC 1～4アルキル基、または

(ii) 式 $-A^1-A^2-A^3$

で示される基を表わし、

10 式中、 A^1 は

(i) $-NR^3C(O)-$ 基、

(ii) $-NR^4C(S)-$ 基、

(iii) $-NR^5SO_2-$ 基、

(iv) $-CH_2-NR^6-$ 基、

15 (v) $-CH_2-O-$ 基、

(vi) $-OC(O)-$ 基、

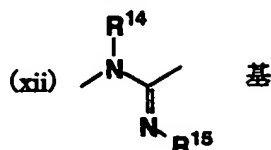
(vii) $-CH_2-NR^7C(O)-$ 基、

(viii) $-NR^8C(O)NR^9-$ 基、

(ix) $-NR^{10}C(O)O-$ 基、

20 (x) $-NR^{11}C(S)NR^{12}-$ 基、

(xi) $-NR^{13}-$ 基、または



を表わす。また、 A^1 によって表わされる各基は、右側の結合手が A^2 に結合するものとする。

- 5 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$
および R^{15} はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1~4アルキル基を表わし、

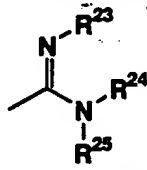
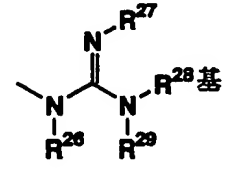
A^2 は

- (i) C1~8アルキレン基、
10 (ii) C2~8アルケニレン基、
(iii) Cyc¹基、
(iv) $-(C1~4アルキレン)-O-(C1~4アルキレン)-$ 基、
(v) $-(C1~4アルキレン)-S-(C1~4アルキレン)-$ 基、
(vi) $-(C1~4アルキレン)-NR^{16}-(C1~4アルキレン)-$ 基、
15 (vii) $-(Cyc^1)-(C1~8アルキレン)-$ 基、
(viii) $-(C1~8アルキレン)-(Cyc^1)-$ 基、または
(ix) $-(C1~4アルキレン)-(Cyc^1)-(C1~4アルキレン)-$
基を表わし、

- R^{16} は水素原子、C1~8アルキル基、C1~8アルコキシカルボニル基、
20 フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1~8アルキル基を表わし、
Cyc¹基は

- (i) C3~10の単環または二環式炭素環、または
(ii) 1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3~10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

A³は

- (i) 水素原子、
- (ii) -NR¹⁷R¹⁸基、
- (iii) Cyc²基、
- 5 (iv) -OR¹⁹基、
- (v) -COOR²⁰基、
- (vi) -CONR²¹R²²基、
- (vii) C≡N基、
- (viii) ハロゲン原子、
- 10 (ix) 基、または
- (x) 基

を表わし、

R¹⁷、R²¹およびR²²はそれぞれ独立して、

- (i) 水素原子、
- 15 (ii) C 1～8アルキル基、
- (iii) C 2～8アルケニル基、
- (iv) C 2～8アルキニル基、
- (v) Cyc³基、
- (vi) C 1～8アルコキシ基、
- 20 (vii) C 2～8アルケニルオキシ基、
- (viii) C 2～8アルキニルオキシ基、または
- (ix) Cyc³基、C 1～8アルコキシ基、C 1～8アルキルチオ基、C≡N

基、水酸基または1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R¹⁸は

- (i) 水素原子、
- 5 (ii) C 1～8アルキル基、
- (iii) C 2～8アルケニル基、
- (iv) C 2～8アルキニル基、
- (v) C 1～8アルコキシカルボニル基、
- (vi) C 2～8アシル基、
- 10 (vii) C 3～8シクロアルキル基、
- (viii) Cyc³基または1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルコキシカルボニル基、または
- (ix) C 1～8アルコキシ基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R¹⁹およびR²⁰はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わし、

R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸およびR²⁹はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、C 1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

Cyc²基は、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1
20 個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

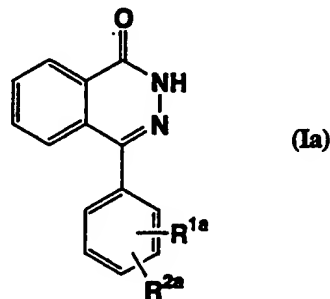
Cyc³基は、

- (i) C 3～10の単環または二環式炭素環、または
- (ii) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

25 前記Cyc¹基、Cyc²基およびCyc³基はそれぞれ独立して、以下の(i)～(vii)から選ばれる1～3個の基によって置換されていてもよい：

- (i) C 1～8アルキル基、
 - (ii) C 2～8アルケニル基、
 - (iii) C 2～8アルキニル基、
 - (iv) C 1～8アルコキシ基、
 - 5 (v) C 1～8アルコキシカルボニル基、
 - (vi) オキソ基、または
 - (vii) C 1～8アルコキシ基で置換されたC 1～8アルキル基；
- R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、 $-NR^{30}R^{31}$ 基、C 1～8アルキル基またはC 1～8アルコキシ基、または
- 10 1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルキル基またはC 1～8アルコキシ基を表わし、
- R^{30} および R^{31} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、C 1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わす。
- 15 ただし、 R^1 はジメチルアミノ基を表わさないものとする。]
- で示される2H-フタラジン-1-オン誘導体またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤。

2. 一般式 (I a)



[式中、

R^{1a} は

(i) 水酸基またはアミノ基によって置換されたC1～4アルキル基、または

(ii) 式 $-A^{1a}-A^{2a}-A^{3a}$

5 で示される基を表わし、

式中、 A^{1a} は

(i) $-NR^{3a}C(O)-$ 基、

(ii) $-NR^{4a}C(S)-$ 基、

(iii) $-NR^{5a}SO_2-$ 基、

10 (iv) $-CH_2-NR^{6a}-$ 基、

(v) $-CH_2-O-$ 基、

(vi) $-OC(O)-$ 基、

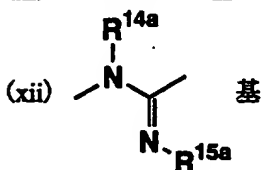
(vii) $-CH_2-NR^{7a}C(O)-$ 基、

(viii) $-NR^{8a}C(O)NR^{9a}-$ 基、

15 (ix) $-NR^{10a}C(O)O-$ 基、

(x) $-NR^{11a}C(S)NR^{12a}-$ 基、

(xi) $-NR^{13a}-$ 基、または



を表わす。また、 A^{1a} によって表わされる各基は、右側の結合手が A^{2a} に結

20 合するものとする。

R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14a} および R^{15a} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1～4アルキル基を表わし、

A^{2a} は

- (i) C1～8アルキレン基、
- (ii) C2～8アルケニレン基、
- (iii) Cyc^{1a}基、
- 5 (iv) -(C1～4アルキレン)-O-(C1～4アルキレン)-基、
- (v) -(C1～4アルキレン)-S-(C1～4アルキレン)-基、
- (vi) -(C1～4アルキレン)-NR^{16a}-(C1～4アルキレン)-基、
- (vii) -(Cyc^{1a})-(C1～8アルキレン)-基、
- (viii) -(C1～8アルキレン)-(Cyc^{1a})-基、または
- 10 (ix) -(C1～4アルキレン)-(Cyc^{1a})-(C1～4アルキレン)-基を表わし、

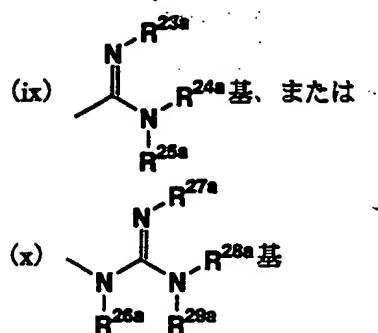
R^{16a}は水素原子、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC1～8アルキル基を表わし、

Cyc^{1a}基は

- 15 (i) C3～10の単環または二環式炭素環、または
- (ii) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

A^{3a} は

- (i) 水素原子、
- 20 (ii) -NR^{17a}R^{18a}基、
- (iii) Cyc^{2a}基、
- (iv) -OR^{19a}基、
- (v) -COOR^{20a}基、
- (vi) -CONR^{21a}R^{22a}基、
- 25 (vii) C≡N基、
- (viii) ハロゲン原子、



を表わし、

R^{17a} 、 R^{21a} および R^{22a} はそれぞれ独立して、

- 5 (i) 水素原子、
- (ii) C 1～8アルキル基、
- (iii) C 2～8アルケニル基、
- (iv) C 2～8アルキニル基、
- (v) Cyc^{3a}基、
- 10 (vi) C 1～8アルコキシ基、
- (vii) C 2～8アルケニルオキシ基、
- (viii) C 2～8アルキニルオキシ基、または
- (ix) Cyc^{3a}基、C 1～8アルコキシ基、C 1～8アルキルチオ基、 $-C \equiv N$ 基、水酸基または1～3個のハロゲン原子により置換されたC 1～8アルキル基を表わし、
- 15

R^{18a} は

- (i) 水素原子、
- (ii) C 1～8アルキル基、
- (iii) C 2～8アルケニル基、
- 20 (iv) C 2～8アルキニル基、
- (v) C 1～8アルコキシカルボニル基、
- (vi) C 2～8アシル基、

(vii) C 3～8シクロアルキル基、

(viii) Cyc^{3a}基または1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルコキシカルボニル基、または

(ix) C 1～8アルコキシ基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

5 R^{19a}およびR^{20a}はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わし、

R^{23a}、R^{24a}、R^{25a}、R^{26a}、R^{27a}、R^{28a}およびR^{29a}はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、C 1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

10 Cyc^{2a}基は、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

Cyc^{3a}基は、

(i) C 3～10の単環または二環式炭素環、または

(ii) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

15 前記Cyc^{1a}基、Cyc^{2a}基およびCyc^{3a}基はそれぞれ独立して、以下の (i) ～ (vii) から選ばれる1～3個の基によって置換されていてもよい：

(i) C 1～8アルキル基、

(ii) C 2～8アルケニル基、

20 (iii) C 2～8アルキニル基、

(iv) C 1～8アルコキシ基、

(v) C 1～8アルコキシカルボニル基、

(vi) オキソ基、または

(vii) C 1～8アルコキシ基で置換されているC 1～8アルキル基；

25 R^{2a}は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、-NR^{30a}R^{31a}基、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、または

1～3個のハロゲン原子で置換されているC 1～8 アルキル基またはC 1～8 アルコキシ基を表わし、

R^{30a}およびR^{31a}はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、C 1～8 アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わす。

ただし、R^{1a}はジメチルアミノ基を表わさないものとし、

下記の化合物：

4- (2-アセチルオキシフェニル) -2H-フタラジン-1-オン、
を除く。]

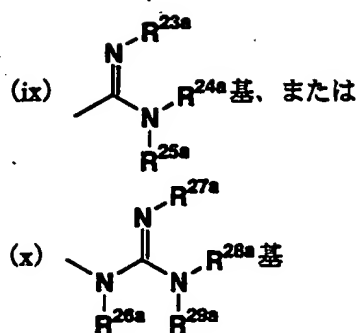
10 で示される2H-フタラジン-1-オン誘導体、またはそれらの非毒性塩。

3. 請求の範囲2の記載と同じ意味を表わすR^{1a}中、R^{16a}が水素原子、C 1～4 アルキル基、C 1～8 アルコキシカルボニル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

15 Cyc^{1a}基がC 1～8 アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい
(i) C 3～10 の単環または二環式炭素環、または(ii) 1～4個の窒素原子、
1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

A^{3a}が

- 20 (i) 水素原子、
(ii) -NR^{17a}R^{18a}基、
(iii) Cyc^{2a}基、
(iv) -OR^{19a}基、
(v) -COOR^{20a}基、
25 (vi) -CONR^{21a}R^{22a}基、



を表わし、

- 5 R^{17a} 、 R^{21a} および R^{22a} がそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

R^{18a} が水素原子、C 1～4 アルキル基、C 1～8 アルコキシカルボニル基、C 2～5 アシル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルコキシカルボニル基を表わし、

- 10 R^{19a} および R^{20a} がそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、

Cyc^{2a}基がC 1～8 アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい1～4 個の窒素原子、1 個の酸素原子および/または1 個の硫黄原子を含む3～10 員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

- 15 R^{2a} が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基または $NR^{30a}R^{31a}$ 基を表わす一般式 (I a) で示される請求の範囲 2 記載の化合物。

4. 請求の範囲 2 記載の一般式 (I a) において、

R^{1a} が式 $-A^{1a}-A^{2a}-A^{3a}$ で示される基を表わし、

- 20 A^{1a} および A^{2a} が請求の範囲 2 と同じ意味を表わし、

A^{3a} が (ii) $-NR^{17a}R^{18a}$ 基、(iii) Cyc^{2a}基、(vii) $-C\equiv N$ 基または (viii) ハロゲン原子を表わすが、ただし、 A^{3a} が $NR^{17a}R^{18a}$ 基を表わ

すとき、 R^{17a} は請求の範囲2に記載の基のうち、水素原子、C1～4アルキル基、フェニル基、およびフェニル基によって置換されたC1～4アルキル基以外の基を表わし、 Cyc^{2a} が、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基、C1～8アルコキシ基、オキソ基、およびC

5 1～8アルコキシ基によって置換されたC1～8アルキル基から選択される1～3個（C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、およびC1～8アルコキシ基によって置換されたC1～8アルキル基の場合、それぞれ2個または3個）の基によって置換された1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテ

10 口環を表わす請求の範囲2記載の化合物。

5. 請求の範囲2記載の一般式(Ia)において、 R^{2a} が水酸基、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、または1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～8アルキル基またはC1～8アルコキシ基を表わす請求

15 の範囲2記載の化合物。

6. 請求の範囲2記載の一般式(Ia)において、
 R^{1a} が式 $-A^{1a}-A^{2a}-A^{3a}$ で示される基を表わし、
 A^{2a} および A^{3a} が請求の範囲2の記載と同じ意味を表わし、

20 A^{1a} が $NR^{3a}C(O)$ 基を表わす請求の範囲2記載の化合物。

7. 化合物が

- (1) 4-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (2) 4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (3) 4-(3-(ジメチルアミノメチル)フェニル)-2H-フタラジン-

- 1-オン、
- (4) 4-(3-(5-(t-ブトキシカルボニルアミノ)バレルイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (5) 4-(3-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 5 (6) 4-(3-(4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (7) 4-(3-(6-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキサノイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (8) 4-(3-(3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオニルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (9) 4-(3-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)アセチルアミノメチル)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (10) 4-(3-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニルアミノメチル)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (11) 4-(3-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルカルボニルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (12) 4-(3-(4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ブチリルアミノメチル)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 20 (13) 4-(3-(5-(t-ブトキシカルボニルアミノ)バレルイルアミノメチル)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (14) 4-(2-(5-(t-ブトキシカルボニルアミノ)バレルイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (15) 4-(3-(3-(インドール-3-イル)プロピオニルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (16) 4-(3-(5-(モルホリン-4-イル)バレルイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

- ル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (17) 4-(3-(2-(ピリジン-4-イル) アセチルアミノ) フェニル)
- 2H-フタラジン-1-オン、
- (18) 4-(3-(5-(ピロリジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニ
5 ル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (19) 4-(3-(5-(ジメチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) -
2H-フタラジン-1-オン、
- (20) 4-(3-(3-(ピリジン-3-イル) プロピオニルアミノ) フェ
ニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (21) 4-(3-(5-(N-メチル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ)
バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (22) 4-(3-(2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ) エチルチ
オ) アセチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (23) 4-(3-(2-(N-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ) エ
15 チル) -N-t-ブトキシカルボニルアミノ) アセチルアミノ) フェニル)
- 2H-フタラジン-1-オン、
- (24) 4-(3-(5-(t-ブトキシカルボニルアミノ) バレリルオキシ)
フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (25) 4-(3-(2-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル)
20 アセチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (26) 4-(3-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンゾイ
ルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (27) 4-(3-(トランス-4-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)
シクロヘキシルカルボニルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オ
25 ン、
- (28) 4-(3-(4-(t-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル

- カルボニルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (29) 4-(3-(4-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンゾイルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (30) 4-(3-(2-(4-(t-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル) アセチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 5 (31) 4-(3-((E)-3-(1-(t-ブトキシカルボニル) イミダゾール-4-イル) プロベノイルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (32) 4-(3-(5-アミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (33) 4-(3-(2-アミノアセチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (34) 4-(3-(6-アミノヘキサノイルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (35) 4-(3-(2-アミノアセチルアミノメチル) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (36) 4-(3-(3-アミノプロピオニルアミノメチル) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (37) 4-(3-(ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ) フェニル) -
- 20 2H-フタラジン-1-オン、
- (38) 4-(3-(4-アミノブチリルアミノメチル) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (39) 4-(3-(5-アミノバレリルアミノメチル) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (40) 4-(2-(5-アミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

- (41) 4-(3-(5-(メチルアミノ)バレルイルアミノ)フェニル)-2
H-フタラジン-1-オン、
- (42) 4-(3-(2-(2-アミノエチルチオ)アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 5 (43) 4-(3-(2-(2-アミノエチルアミノ)アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (44) 4-(3-(5-アミノバレルイルオキシ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (45) 4-(3-(2-(3-アミノフェニル)アセチルアミノ)フェニル)-
10 -2H-フタラジン-1-オン、
- (46) 4-(3-(3-(アミノメチル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (47) 4-(3-(トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシルカルボニルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (48) 4-(3-(4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (49) 4-(3-(4-(アミノメチル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (50) 4-(3-(2-(4-アミノフェニル)アセチルアミノ)フェニル)-
20 -2H-フタラジン-1-オン、
- (51) 4-(3-(*(E)*-3-(イミダゾール-4-イル)プロペノイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (52) 4-(3-(アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (53) 4-(3-(ヘキサノイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

- (54) 4-(3-(ベンゾイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (55) 4-(3-(ブチリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 5 (56) 4-(3-(バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (57) 4-(3-(メシルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (58) 4-(3-(ブチルスルホニルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (59) 4-(2-(アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (60) 4-(4-クロロ-3-(アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (61) 4-(3-(4-(メトキシカルボニル)ブチリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (62) 4-(3-(アセトキシ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (63) 4-(3-(4-アミノブチリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 20 (64) 4-(3-(3-アミノプロピオニルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (65) 4-(3-(4-カルボキシブチリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (66) 4-(3-(5-ヒドロキシバレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (67) 4-(3-(4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ブチルアミノ)メ

- チル) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (68) 4-(3-(4-アミノブチルアミノメチル) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (69) 4-(3-(3-エチル-2-チオウレイド) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 5 (70) 4-(3-(3-エチルウレイド) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (71) 4-(3-(エトキシカルボニルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (72) 4-(3-(5-(t-ブトキシカルボニルアミノ) ペンチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (73) 4-(3-(5-アミノペンチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (74) 4-(3-(プロピルチオカルボニルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (75) 4-(3-(5-(アセチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (76) 4-(3-(3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-2-チオウレイド) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 20 (77) 4-(3-(3-(3-アミノプロピル)-2-チオウレイド) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (78) 4-(3-(6-ジメチルアミノヘキサノイルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (79) 4-(3-(5-(チアゾリジン-3-イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (80) 4-(3-(5-(フラン-2-イルメチルアミノ) バレリルアミノ)

- フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (81) 4-(3-(5-(N-メチル-N-プロピルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (82) 4-(3-(5-(2-ジメチルアミノエチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 5 (83) 4-(3-(5-ジエチルアミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (84) 4-(3-(5-(アゼチジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (85) 4-(3-(5-ベンジルアミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (86) 4-(3-(5-(N-(フラン-2-イル) メチル-N-メチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (87) 4-(3-(5-(N-t-ブチル-N-メチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (88) 4-(3-(5-(N-イソブチル-N-メチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (89) 4-(3-(4-モルホリノブチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 20 (90) 4-(3-(5-(N-エチル-N-メチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (91) 4-(3-(5-(チオフェン-2-イルメチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (92) 4-(3-(5-(N-メチル-N-イソプロピルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (93) 4-(3-(5-(テトラヒドロフラン-2-イルメチルアミノ) バ

- レリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (94) 4-(3-(5-t-ブチルアミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (95) 4-(3-(5-sec-ブチルアミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 5 (96) 4-(3-(5-エチルアミノバレリルアミノ) - 4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (97) 4-(3-(5-ブチルアミノバレリルアミノ) - 4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (98) 4-(3-(5-モルホリノバレリルアミノ) - 4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (99) 4-(3-(5-チオモルホリノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (100) 4-(3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (101) 4-(3-(5-ジメチルアミノバレリルアミノ) - 4-フルオロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (102) 4-(3-(5-(N-メチル-N-プロピルアミノ) バレリルアミノ) - 4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 20 (103) 4-(3-(5-イソブチルアミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (104) 4-(3-(5-(ピペリジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (105) 4-(3-(5-(パーヒドロアゼピン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (106) 4-(3-(5-(N-エチル-N-2-メトキシエチルアミノ) バ

レリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

(107) 4-(3-(5-モルホリノバレリルアミノ)-4-フルオロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(108) 4-(3-(5-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(109) 4-(3-(5-(ピロリジン-1-イル) バレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(110) 4-(3-(5-((2S)-2-メトキシメチルピロリジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(111) 4-(3-(5-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(112) 4-(3-(5-(N-2-メトキシエチル-N-メチルアミノ) バレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(113) 4-(3-(5-(イミダゾール-1-イル) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(114) 4-(3-(5-(3-メトキシピロリジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(115) 4-(3-(5-(3-メトキシピペリジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(116) 4-(3-(5-((2R)-2-メトキシメチルピロリジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(117) 4-(3-(5-(4-メトキシピペリジン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(118) 4-(3-(5-イソブチルアミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(119) 4-(3-(5-(ピロリジン-1-イル) バレリルアミノ)-4-

- フルオロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (120) 4-(3-(6-モルホリノヘキサノイルアミノ)フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (121) 4-(3-(5-(パーヒドロアゼピン-1-イル)バレリルアミノ)
- 5 -4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (122) 4-(3-(5-(2-ヒドロキシエチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (123) 4-(3-(5-(3-メトキシピペリジン-1-イル)バレリルアミノ)-4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (124) 4-(3-(5-((3R)-3-メトキシピペリジン-1-イル)バレリルアミノ)フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (125) 4-(3-(5-((3S)-3-メトキシピペリジン-1-イル)バレリルアミノ)フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (126) 4-(3-(5-(3-メトキシピペリジン-1-イル)バレリルアミノ)-4-フルオロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (127) 4-(3-(5-(3-メトキシメチルピペリジン-1-イル)バレリルアミノ)フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (128) 4-(3-(4-ジメチルアミノブチルアミノ)-4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 20 (129) 4-(3-(4-ジメチルアミノブチルアミノ)フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (130) 4-(4-ジメチルアミノ-3-(5-ジメチルアミノバレリルアミノ)フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (131) 4-(3-(5-ジメチルアミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (132) 4-(3-(3-モルホリノプロピルスルホニルアミノ)フェニル)

- 2H-フタラジン—1-オン、
- (133) 4-(3-(4-ホルホルノブチルスルホニルアミノ)フェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- (134) 4-(3-(5-ホルホルノ-2, 2-ジメチルバレリルアミノ)フェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- 5 (135) 4-(3-(4-ジメチルアミノブチルスルホニルアミノ)フェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- (136) 4-(3-(4-ホルホルノブチルスルホニルアミノ)-4-フルオロフェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- 10 (137) 4-(3-(4-(3-メトキシピペリジン-1-イル)ブチルスルホニルアミノ)フェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- (138) 4-(3-(5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- (139) 4-(3-(5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-プロピルアミノ)バレリルアミノ)フェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- 15 (140) 4-(3-(5-(N-イソプロピル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ)バレリルアミノ)フェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- (141) 4-(3-(7-t-ブトキシカルボニルアミノヘプタノイルアミノ)フェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- 20 (142) 4-(3-(2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエチルオキシ)アセチルアミノ)フェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- (143) 4-(3-(5-(N-ブチル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ)バレリルアミノ)フェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- (144) 4-(3-(5-t-ブトキシカルボニルアミノバレリルアミノ)-
- 25 4-ジプロピルアミノフェニル) — 2H-フタラジン—1-オン、
- (145) 4-(3-(6-(N-メチル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ)

ヘキサノイルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

(146) 4-(3-((3E)-5-t-ブトキシカルボニルアミノペンテノ
イルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

(147) 4-(3-(4-アミノフェニルカルボニルアミノ) フェニル) -
5 2H-フタラジン-1-オン、

(148) 4-(3-(2-(2-ジメチルアミノエチルチオ) アセチルアミノ)
フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

(149) 4-(3-(4-カルバモイルブチルアミノ) フェニル) - 2H-
フタラジン-1-オン、

10 (150) 4-(3-(4-(N-t-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)
ブチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

(151) 4-(3-((2E)-5-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-ペ
ンテノイルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

(152) 4-(3-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノ) プロピオニルア
15 ミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

(153) 4-(3-(トランス-2-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル
シクロプロピルカルボニルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オ
ン、

(154) 4-(3-(2-(2-モルホリノエチルチオ) アセチルアミノ) フ
20 エニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

(155) 4-(3-(2-(2-モルホリノエチルオキシ) アセチルアミノ)
フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

(156) 4-(3-(2-(2-モルホリノエチルチオ) -2-メチルプロピ
オニルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

25 (157) 4-(3-(トランス-2-アミノメチルシクロプロピルカルボニル
アミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

- (158) 4-(3-(5-(2-メトキシエチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (159) 4-(3-(5-(N-2-メトキシエチル-N-メチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 5 (160) 4-(3-(5-(N-2-ヒドロキシエチル-N-メチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (161) 4-(3-(5-t-ブトキシカルボニルアミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (162) 4-(3-(N-(5-t-ブトキシカルボニルアミノバレリル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (163) 4-(3-(5-(2,3-ビス(t-ブトキシカルボニル)グアニジノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (164) 4-(3-(5-エチルアミノバレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (165) 4-(3-(5-プロピルアミノバレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (166) 4-(3-(5-イソプロピルアミノバレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (167) 4-(3-(7-アミノヘプタノイルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 20 (168) 4-(3-(2-(2-アミノエチルオキシ)アセチルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (169) 4-(3-(5-ブチルアミノバレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (170) 4-(3-(5-アミノバレリルアミノ)-4-ジプロピルアミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

- (171) 4-(3-(6-メチルアミノヘキサノイルアミノ)フェニル)-2
H-フタラジン-1-オン、
- (172) 4-(3-((3E)-5-アミノ-3-ペンテノイルアミノ)フェ
ニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 5 (173) 4-(3-(4-メチルアミノブチリルアミノ)フェニル)-2H-
フタラジン-1-オン、
- (174) 4-(3-((2E)-5-アミノ-2-ペンテノイルアミノ)フェ
ニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (175) 4-(3-(5-アミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-
10 2H-フタラジン-1-オン、
- (176) 4-(3-(N-5-アミノバレリル-N-メチルアミノ)フェニル)
-2H-フタラジン-1-オン、
- (177) 4-(3-(5-グアニジノバレリルアミノ)フェニル)-2H-フ
タラジン-1-オン、
- 15 (178) 4-(3-(3-(2-モルホリノエチル)-2-チオウレイド)フェ
ニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (179) 4-(3-(3-(3-モルホリノプロピル)ウレイド)フェニル)
-2H-フタラジン-1-オン、
- (180) 4-(3-(3-(3-モルホリノプロピル)-2-チオウレイド)
20 フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (181) 4-(3-(2-モルホリノエチルオキシカルボニルアミノ)フェニ
ル)-2H-フタラジン-1-オン、
- (182) 4-(3-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチルオキシ)ア
セチル)アミノフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (183) 4-(3-(5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)バレリルア
ミノ-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オンまたは

(184) 4-(3-(5-(4-メトキシピペリジン-1-イル) バレリルアミノ-4-フルオロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン

またはその非毒性塩である請求の範囲2記載の化合物。

5 8. 化合物が

(1) 4-(3-(5-プロモバレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(2) 4-(3-(5-プロモバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

10 (3) 4-(3-(5-シクロヘキシルアミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(4) 4-(3-(5-シクロペンチルアミノバレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(5) 4-(3-(5-シクロヘキシルアミノバレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(6) 4-(3-(5-(N-メチル-N-2-プロピルアミノ) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(7) 4-(3-(5-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

20 (8) 4-(3-(5-シクロプロピルアミノバレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(9) 4-(3-(5-(シクロヘキシルメチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(10) 4-(3-(5-(N, N-ビス(2-メトキシエチル) アミノ) バレリルアミノ) フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

25 (11) 4-(3-(5-ネオペンチルアミノバレリルアミノ) フェニル)-

2H-フタラジン-1-オン、

(12) 4-(3-(5-(2-プロピルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(13) 4-(3-(5-シクロプロピルメチルアミノバレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(14) 4-(3-(5-シクロペンチルメチルアミノバレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(15) 4-(3-(5-シクロブチルアミノバレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(16) 4-(3-(5-(2-フルオロエチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(17) 4-(3-(5-(2-メチル-2-プロペニルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(18) 4-(3-(5-(2-(1-シクロヘキセン-1-イル)エチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(19) 4-(3-(5-(1,2-ジメチルプロピルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(20) 4-(3-(5-シクロプロピルアミノバレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(21) 4-(3-(5-(2-フルオロエチルアミノ)バレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(22) 4-(3-(5-(2-メチル-2-プロペニルアミノ)バレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(23) 4-(3-(5-(2-プロペニルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、

(24) 4-(3-(5-(2-プロピルアミノ)バレリルアミノ)-4-

- クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (25) 4-(3-(5-(2-プロベニルオキシアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (26) 4-(3-(5-シクロヘプチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 5 (27) 4-(3-(5-(2-シアノエチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (28) 4-(3-(5-シクロブチルアミノ) バレリルアミノ) - 4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (29) 4-(3-(5-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (30) 4-(3-(5-(2-エチル-4-メチルイミダゾール-1-イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (31) 4-(3-(5-シクロペンチルアミノ) バレリルアミノ) - 4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (32) 4-(3-(5-(2-メチルチオエチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (33) 4-(3-(5-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノ) バレリルアミノ) - 4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 20 (34) 4-(3-(5-(1-メトキシメチルシクロペンチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (35) 4-(3-(5-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (36) 4-(3-(5-(2-メトキシシクロヘキシルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (37) 4-(3-(5-((1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチルアミ

- ノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (38) 4-(3-(5-(2-プロベニルアミノ) バレリルアミノ) - 4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (39) 4-(3-(5-(2-フルオロエチルアミノ) バレリルアミノ) -
- 5 4-フルオロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (40) 4-(3-(5-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ) バレリルアミノ) - 4-クロロフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (41) 4-(3-(5-(3-メチルブチルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 10 (42) 4-(3-(5-(N-メチル-N-テトラヒドロピラン-4-イル) アミノバレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (43) 4-(3-(5-(ピペリジン-4-オン-1-イル) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (44) 4-(3-(5-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 15 (45) 4-(3-(5-((3S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (46) 4-(3-(4-シアノブチルアミノ) - 4-ジメチルアミノフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 20 (47) 4-(3-(4-シアノブチルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- (48) 4-(3-(5-(N-3-メチル-2-ブチニル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、
- 25 (49) 4-(3-(5-(N-2-ブチニル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ) バレリルアミノ) フェニル) - 2H-フタラジン-1-オン、

- (50) 4-(3-(5-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-フラン-3-イルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
 (51) 4-(3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
 5 (52) 4-(3-(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)バレリルアミノ)-4-クロロフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
 (53) 4-(3-(5-(3-メチル-2-ブチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オンまたは
 (54) 4-(3-(5-(2-ブチルアミノ)バレリルアミノ)フェニル)-2H-フタラジン-1-オン
 10 またはその非毒性塩である請求の範囲2記載の化合物。

9. 化合物が、

- (1) 4-(3-(5-ジメチルアミノバレリルアミノ)-4-メトキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
 15 (2) 4-(3-(5-ジメチルアミノバレリルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
 (3) 4-(3-(5-ジメチルアミノバレリルアミノ)-4-メチルフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
 20 (4) 4-(3-(5-モルホリノバレリルアミノ)-4-メチルフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
 (5) 4-(3-(5-(3-メトキシピペリジン-1-イル)バレリルアミノ)-4-メチルフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
 (6) 4-(3-(4-モルホリノブチルスルホニルアミノ)-4-メトキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オン、
 25 (7) 4-(3-(4-モルホリノブチルスルホニルアミノ)-4-メチルフ

エニル) - 2H-フタラジン-1-オンまたは

(8) 4-(3-(5-(4-メトキシピペリジン-1-イル) バレリルアミノ-4-メチルフェニル) - 2H-フタラジン-1-オン

またはその非毒性塩である請求の範囲2記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00319

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D237/32, C047D401/12, C07D403/12, C07D405/12
//A61K31/502,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D237/32, C047D401/12, C07D403/12, C07D405/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 99/11649, A2 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.), 11 March, 1999 (11.03.99), EXAMPLE1 (p54-), p66-67 (Family: none)	1-9
T	ANNE E. SHINKWIN et. al. "Synthesis of Thiophenecarboxamides" Bioorganic & Medicinal Chemistry; vol.7, (No.2), p297-308 (1999), Fig.1	1-9
A	MASAHISA YAMAGUCHI et.al. "Novel Antiasthmatic Agents with Dual Activities of Thromboxane A2 Synthetase Inhibition and Bronchodilation" Journal of Medicinal Chemistry; vol.36 (No.25) p4052-4060 (1993)	1-9
A	WO, 94/10151, A1 (Merck and Co., Inc.), 11 May, 1994 (11.05.94) & EP, 666851, A1 & JP, 8-502973, A & US 5668279, A	2-9
A	JP, 57-167974, A (Mitsubishi Yuka Yakuhin K.K.), 16 October, 1982 (16.10.82) (Family: none)	2-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 April, 2000 (18.04.00)

Date of mailing of the international search report
02 May, 2000 (02.05.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07D237/32, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12 //A61K31/502,		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07D237/32, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 99/11649, A2 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 11.3月.1999(11.03.99) EXAMPLE 1 (p54~)、p66-67参照。 (ファミリーなし)	1-9
T	ANNE E. SHINKWIN et.al. "Synthesis of Thiophenecarboxamides" Bioorganic & Medicinal Chemistry; vol.7(No.2) p297-308 (1999) Fig1参照。	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	18.04.00	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一
		4 P 7822 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MASAHISA YAMAGUCHI et. al. "Novel Antiasthmatic Agents with Dual Activities of Thromboxane A2 Synthetase Inhibition and Bronchodilation" Journal of Medicinal Chemistry; vol. 36 (No. 25) p4052-4060 (1993)	1-9
A	WO, 94/10151, A1 (Merck and Co., Inc.) 11. 5月. 1994 (11. 05. 94) & EP, 666851, A1 & JP, 8-502973, A & US 5668279, A	2-9
A	JP, 57-167974, A (三菱油化薬品株式会社) 16. 10月. 1982 (16. 10. 82) (ファミリーなし)	2-9